

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estratificación en grupos de riesgo de recidiva en pacientes  
con cáncer de próstata tratados con prostatectomía.  
Propuesta de un esquema de seguimiento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Guillermo Andrés Boville**

DIRECTORES

**Felipe Herranz Amo**  
**Carlos Hernández Fernández**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

ESTRATIFICACION EN GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON PROSTATECTOMÍA. PROPUESTA DE UN  
ESQUEMA DE SEGUIMIENTO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Guillermo Andrés Boville

DIRECTOR

Felipe Herranz Amo  
Carlos Hernández Fernández











*“La aventura va guiando nuestras cosas mejor de lo que acertáramos a desear, porque ves allí, amigo Sancho Panza, donde se descubren treinta, o pocos más, desaforados gigantes, con quien pienso hacer batalla y quitarles a todos las vidas, con cuyos despojos comenzaremos a enriquecer; que ésta es buena guerra, y es gran servicio de Dios quitar tan mala simiente de sobre la faz de la tierra.”*

*Don Quijote de la Mancha*



## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, tanto de sangre como política. A mis padres, con un recuerdo especial para mi padre, ejemplo de vida en la salud y la enfermedad. A mi mujer, por enseñarme que el amor, ingrediente de felicidad, hay que trabajarlo y disfrutarlo cada día. A mis hijos, porque me habéis permitido ser padre y así hacer de esta vida, una experiencia completa.

A mis formadores, desde el colegio hasta hoy. Con mención especial a mis directores, Carlos, porque gracias a él he podido trabajar en el hospital que siento mi casa y Felipe, responsable de que haya sido capaz de terminar mi “segunda” tesis.

A todos los que sabéis que habéis colaborado de forma directa o indirecta a que esto sea una realidad. Si tuviese que describir uno a uno lo que me habéis ayudado, tendría que hacer otra tesis, y aunque “no hay dos sin tres”, prefiero dejar un poco de margen. Por último, a la diosa Fortuna, porque sin un poco de suerte, nada de esto habría sido posible.



## INDICE

<b>INDICE</b>	<b>II</b>
<b>FIGURAS</b>	<b>VI</b>
<b>TABLAS</b>	<b>VIII</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>XI</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>XIII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XVI</b>
 <b>INTRODUCCIÓN</b>	 <b>2</b>
 <b>INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	 <b>4</b>
<b>ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO</b>	<b>9</b>
<b>CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>11</b>
CLASIFICACIÓN TNM Y GRUPOS DE RIESGO	11
HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	15
CÁNCER CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO	17
<b>DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>19</b>
MARCADORES MOLECULARES EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	20
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PROSTÁTICA EN EL DIAGNÓSTICO	21
BIOPSIA PROSTÁTICA	23
ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA	26
<b>MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO</b>	<b>28</b>
OBSERVACIÓN (WATCHFUL WAITING)	29
VIGILANCIA ACTIVA ( <i>ACTIVE SURVEILLANCE</i> )	30
PROSTATECTOMÍA RADICAL	31
RADIOTERAPIA EXTERNA	33
BRAQUITERAPIA	34
TRATAMIENTO FOCAL	35
<b>SEGUIMIENTO Y RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL</b>	<b>37</b>
RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL	37
PRONÓSTICO DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA	38
SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL	40

---

---

<b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>44</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>46</b>
<b>OBJETIVO PRINCIPAL</b>	<b>47</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b>	<b>47</b>
<b>MATERIAL Y METODO</b>	<b>48</b>
<b>PERIODO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>50</b>
<b>OBTENCIÓN DE LOS DATOS</b>	<b>50</b>
<b>DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN TUMORAL</b>	<b>50</b>
<b>TRATAMIENTOS APLICADOS</b>	<b>51</b>
<b>SEGUIMIENTO REALIZADO</b>	<b>51</b>
<b>CRITERIOS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA</b>	<b>51</b>
<b>ESQUEMA DEL ESTUDIO</b>	<b>51</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS</b>	<b>52</b>
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	52
VARIABLES AL DIAGNÓSTICO	52
VARIABLES QUIRÚRGICAS	52
VARIABLES ANATOMO-PATOLÓGICAS DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA	52
VARIABLES RECOGIDAS DURANTE EL SEGUIMIENTO	53
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>54</b>
ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX	55
ANÁLISIS MULTIVARIANTE	56
ÁRBOL DE DECISIÓN	57
<b>GRUPOS Y ESQUEMA DE SEGUIMIENTO</b>	<b>59</b>
GRUPOS DE SEGUIMIENTO	59
VALIDACIÓN	59
ESQUEMA DE SEGUIMIENTO	60
<b>CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS</b>	<b>61</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>62</b>



<b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA</b>	<b>64</b>
POBLACIÓN DEL ESTUDIO	64
VARIABLES PERIOPERATORIAS	64
<b>RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y FUNCIONALES</b>	<b>67</b>
RESULTADOS DE LA PIEZA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA	67
RESULTADOS FUNCIONALES	69
<b>RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA</b>	<b>71</b>
SEGUIMIENTO, TASA DE RECIDIVA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA	71
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RECIDIVA BIOQUÍMICA	72
<b>ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA</b>	<b>74</b>
FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA	74
ANÁLISIS MULTIVARIANTE	90
<b>GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA</b>	<b>92</b>
<b>GRUPOS DE SEGUIMIENTO</b>	<b>97</b>
<b>ESQUEMA DE SEGUIMIENTO</b>	<b>103</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>108</b>
<b>PERFIL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL</b>	<b>110</b>
CARACTERÍSTICAS PERIOPERATORIAS	110
CONTINENCIA Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL	114
MORTALIDAD GLOBAL Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA	117
<b>RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PROSTATECTOMÍA RADICAL</b>	<b>118</b>
RELEVANCIA DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA	118
FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA	120
GRUPOS DE RIESGO DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA	123
<b>SEGUIMIENTO AJUSTADO AL RIESGO</b>	<b>126</b>
SEGUIMIENTO EN RIESGO BAJO	128
SEGUIMIENTO EN RIESGO INTERMEDIO	130
SEGUIMIENTO EN RIESGO ALTO	131
<b>VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL SEGUIMIENTO PERSONALIZADO</b>	<b>132</b>
VENTAJAS EN EL SEGUIMIENTO DEL GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO	132

---

---

VENTAJAS EN EL SEGUIMIENTO DEL GRUPO DE BAJO RIESGO	134
LIMITACIONES Y SEGOS	136
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>140</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>144</b>

## FIGURAS

FIGURA 1. GRÁFICO DE LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LOS PRINCIPALES TUMORES QUE AFECTAN TANTO A VARONES COMO MUJERES (EXTRAÍDO DE CANCER STATISTICS 2019 <sup>1</sup> ). .....	5
FIGURA 2. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA (ENTRE 1975 Y 2015) Y MORTALIDAD (ENTRE 1975-2016) DISTRIBUIDA POR SEXO EN ESTADOS UNIDOS (EXTRAÍDO DE CA CANCER J CLIN 2019) ) <sup>7</sup> .....	6
FIGURA 3. GRÁFICO DEL NÚMERO DE DEFUNCIONES POR CÁNCER EN LOS AÑOS 2010-2018 (EN AZUL) Y DEL NÚMERO DE FALLECIMIENTOS POR CÁNCER DE PRÓSTATA (LÍNEA AMARILLA). FUENTE: WWW.INE.ES .....	7
FIGURA 4. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE SUPERVIVIENTES POR CÁNCER DE PRÓSTATA POR LOCALIZACIÓN. NO SE INCLUYEN LOS CARCINOMA “IN SITU” EXCEPTUANDO EL DE VEJIGA NI LOS TUMORES CUTÁNEOS ESCAMOSOS O DE CÉLULAS BASALES. (EXTRAÍDO DE CA CANCER J CLIN 2019; 69:363-385).....	8
FIGURA 5. IMAGEN DE LOS DIFERENTES PATRONES DESCRITOS POR GLEASON. A. GLEASON 3. B GLEASON 4 CON PATRÓN CRIBIFORME. C GLEASON 5 CON CÉLULAS SUELTAS. D. EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR.....	16
FIGURA 6. IMAGEN EN T2 Y DIFUSIÓN DE LESIONES EN RMNp. EN LAS IMÁGENES A Y B SE OBSERVA UNA LESIÓN PIRADS 4 LOCALIZADA EN ZONA PERIFÉRICA DERECHA CERCA DEL ÁPEX. EN LAS IMÁGENES C Y D, UNA LESIÓN PIRADS 5 EN ZONA PERIFÉRICA CON SIGNOS DE EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR. ....	22
FIGURA 7. PLANIFICACIÓN DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA POR FUSIÓN CON EL ESTUDIO DE DIFUSIÓN. EN LA IMAGEN INFERIOR SE OBSERVA LA BIOPSIA DE LA LESIÓN DIANA ASÍ COMO UN MAPEO DEL RESTO DE LA PRÓSTATA .....	24
FIGURA 8. ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN PACIENTE CON RECIDIVA BIOQUÍMICA CON PSA DE 0,24 NG/ML MEDIANTE PET-PSMA CON GALIO. SE OBSERVA LA PRESENCIA DE UNA ADENOPATÍA LOCALIZADA EN ILIACA COMÚN IZQUIERDA Y DOS LESIONES ÓSEAS. ....	27
FIGURA 9. REPRESENTACIÓN DE GRÁFICOS DE BOX Y WHISKERS .....	55
FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DEL NÚMERO DE CIRUGÍAS REALIZADAS ENTRE EL PERIODO DE 1996 Y 2015 (A) ASÍ COMO EL TIPO DE ABORDAJE REALIZADO (B). EN LA FIGURA SE MUESTRA LA DISTRIBUCIÓN DE LA CIRUGÍA ABIERTA Y LAPAROSCÓPICA A LO LARGO DE LOS AÑOS. ....	66
FIGURA 11. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS VALORES DE PSA PREOPERATORIOS (A) ASÍ COMO LA DISTRIBUCIÓN EN LOS GRUPOS ANTERIORMENTE MENCIONADOS (<10 NG/ML, ENTRE 10-20 NG/ML Y > 20NG/ML) (B).....	67
FIGURA 12. DISTRIBUCIÓN GLEASON (ISUP) DE LA BIOPSIA (A) Y GRUPOS DE RIESGOS ESTABLECIDOS POR D’AMICO (B).....	67
FIGURA 13. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL GLEASON DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL (A) Y EL ESTADIO DE LA PIEZA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA (B). ....	68
FIGURA 14. REPRESENTACIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA AFECTACIÓN (A) Y PORCENTAJE DE AFECTACIÓN TOTAL DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL (B). .....	69
FIGURA 15. DISFUNCION ERÉCTIL A LOS 12 MESES (A) Y AL FINAL DEL SEGUIMIENTO (B). E = ERECCIÓN. FO = FÁRMACOS POR VÍA ORAL. DE = DISFUNCIÓN ERÉCTIL. IIC = INYECCIONES INTRACAVERNOSAS DE PROSTAGLANDINAS. ....	70
FIGURA 16. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA CONTINENCIA DE ORINA A LOS 12 MESES (A) Y AL FINAL DEL SEGUIMIENTO (B). I = INCONTINENCIA. ....	70
FIGURA 17. CURVA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA DE TODA LA SERIE.....	74
FIGURA 18. CURVAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PACIENTES EN ESTRATIFICADOS EN FUNCIÓN DEL PSA AL DIAGNÓSTICO ASÍ COMO EL PSA A LOS 3 MESES. AMBAS CURVAS DEMUESTRAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS 3 GRUPOS (LOG-RANK P < 0,0001).....	75
FIGURA 19. CURVA DE KAPLAN-MEIER DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA ESTRATIFICADO SEGÚN LOS GRUPOS DE RIESGO DEFINIDOS POR D’AMICO (LOG-RANK P < 0,0001).....	79

FIGURA 20. CURVA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA ESTRATIFICADO POR GLEASON EN LA PROSTATECTOMÍA RADICAL. 1 = GLEASON 3+3 (ISUP 1), 2 = GLEASON 3+4 (ISUP 2), 3 = GLEASON 4+3 (ISUP 3), 4 = GLEASON 8 (ISUP 4), 5 = GLEASON 9-10 (ISUP 5). LAS DIFERENCIAS SON ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (LOG-RANK $P < 0,0001$ ). .....	81
FIGURA 21. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA ENTRE LOS PACIENTES CON PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL EN LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA Y LOS QUE NO TENÍAN INVASIÓN PERINEURAL. LAS DIFERENCIAS SON ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (LOG-RANK $P < 0,001$ )..	83
FIGURA 22. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA ENTRE LOS PACIENTES CON MARGEN QUIRÚRGICO POSITIVO Y MARGEN NEGATIVO EN LA PROSTATECTOMÍA. LAS DIFERENCIAS SON ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (LOG-RANK $P < 0,0001$ ). .....	85
FIGURA 23. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA ENTRE LOS PACIENTES CON LINFADENECTOMÍA (N0) Y SIN LINFADENECTOMÍA (Nx). LAS DIFERENCIAS SON ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (LOG-RANK $P = 0,0002$ ). .....	87
FIGURA 24. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA ENTRE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA AFECTACIÓN LOCAL DEL TUMOR (pT). LAS DIFERENCIAS SON ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (LOG-RANK $P < 0,0001$ ). .....	89
FIGURA 25. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN CADA UNO DE LOS 5 GRUPOS DE RIESGO EN FUNCIÓN DE LAS VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE. ....	93
FIGURA 26. ÁRBOL DE DECISIÓN DE RECIDIVA BIOQUÍMICA INCLUYENDO EL NÚMERO DE PACIENTES Y LA PROBABILIDAD DE RECIDIVA DE CADA UNO DE LOS 5 GRUPOS. SE OBTIENEN 3 NIVELES DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (LogWORTH $> 2$ ). ....	94
FIGURA 27. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA DE LOS GRUPOS ANTERIORMENTE DESCRITOS EN EL ÁRBOL DE DECISIÓN. SE DEMUESTRAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (P-VALOR $< 0,0001$ ) ENTRE LOS GRUPOS. ....	96
FIGURA 28. DISTRIBUCIÓN DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA EN LOS GRUPOS DE RIESGO DEFINIDOS A LOS 12 Y 24 MESES. EN TOTAL SE DEFINEN 3 GRUPOS DE PACIENTES DIFERENTES PARA ESTOS PERIODOS (GRUPO 1 VS GRUPO 2-3 VS GRUPO 4-5). ....	98
FIGURA 29. ÁRBOL DE DECISIÓN RESPECTO A LA RECIDIVA BIOQUÍMICA A 12 Y 24 MESES. SE OBSERVAN TRES PUNTOS DE CORTE CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (LogWORTH $> 2$ ) EN LOS GRUPOS 1 COMPARADO CON LOS GRUPOS 2-3 Y LOS GRUPOS 4-5. ....	99
FIGURA 30. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA DE LOS 5 GRUPOS ESTABLECIENDO EL PUNTO DE CORTE A LOS 12 MESES Y A LOS 24 MESES. ....	99
FIGURA 31. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA DE CADA UNO DE LOS TRES GRUPOS DE SEGUIMIENTO. SE DEMUESTRAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (LOG-RANK $P < 0,0001$ ). ....	104
FIGURA 32. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL ESQUEMA DE SEGUIMIENTO AJUSTADO AL RIESGO DE RECURRENCIA EN LOS 3 GRUPOS CON EL RIESGO DE RECURRENCIA ESTIMADO PARA CADA UNO DE ELLOS EN EL PERIODO DESCRITO. ....	106

---

---

## TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN TNM (8ª EDICIÓN) PARA LA EVALUACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA AL DIAGNÓSTICO .....	12
TABLA 2. CLASIFICACIÓN TNM (8ª EDICIÓN) DEL ESTADO DE LA PIEZA (PT) DE ANATOMÍA PATOLÓGICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL. .....	13
TABLA 3. GRUPOS DE RIESGO PUBLICADOS POR D'AMICO ET AL. PARA CLASIFICAR EL RIESGO DE RECIDIVA TRAS TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO. ....	14
TABLA 4. GRUPOS DE RIESGO DE LAS GUÍAS DE LA EAU PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA. ....	14
TABLA 5. DEFINICIÓN HISTOLÓGICA DE LOS NUEVOS GRUPOS DE LA ISUP.....	17
TABLA 6. DEFINICIÓN DE VIGILANCIA ACTIVA Y OBSERVACIÓN. ....	30
TABLA 7. PRINCIPALES COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS DE LA CIRUGÍA RADICAL DE PRÓSTATA <sup>72</sup> .....	32
TABLA 8. OPCIONES DE MANEJO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO EN FUNCIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO EN PACIENTES CON MÁS DE 10 AÑOS DE EXPECTATIVA DE VIDA.....	36
TABLA 9. COMPARACIÓN DE LOS ESQUEMAS DE SEGUIMIENTO MÁS UTILIZADOS. HGUGM = HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN .....	41
TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EXCLUIDOS DEL ANÁLISIS .....	64
TABLA 11. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS Y MANEJO DE LOS PACIENTES CON RECIDIVA BIOQUÍMICA.....	71
TABLA 12. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON RECIDIVA BIOQUÍMICA Y LOS PACIENTES SIN RECIDIVA BIOQUÍMICA. SE SEÑALA CON “*” LOS DATOS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS. ....	73
TABLA 13. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA BIOQUÍMICA A LOS 1, 2, 4, 5, 10, 15 Y 20 AÑOS. ....	75
TABLA 14. RELACIÓN DE LA PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA BIOQUÍMICA Y EL PSA AL DIAGNÓSTICO Y A LOS 3 MESES EN LOS GRUPOS DE RIESGO DEFINIDOS.....	76
TABLA 15. COMPARACIÓN DEL AUMENTO RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN FUNCIÓN DEL PSA AL DIAGNÓSTICO Y A LOS 3 MESES DE LA CIRUGÍA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA. SE MARCAN CON “*” AQUELLOS VALORES QUE DEMUESTRAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (p<0,05). ....	77
TABLA 16. RELACIÓN DE LA PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA BIOQUÍMICA CON LOS GRUPOS DE RIESGO DE D'AMICO. ....	79
TABLA 17. RELACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN LOS PACIENTES ESTRATIFICADOS POR LOS GRUPOS DE RIESGO DE D'AMICO. SE MARCA CON “*” AQUELLOS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA. ....	80
TABLA 18. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EL AÑO 1, 2, 3, 5, 10, 15 Y 20 AJUSTADO POR EL GLEASON DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL. ....	82
TABLA 19. RELACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA Y EL GLEASON (ISUP) DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL. SE MARCA CON “*” AQUELLOS VALORES CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS. LOS DATOS CORRESPONDEN A LOS HAZARD RATIO CON EL IC 95%. ....	82

TABLA 20. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA ESTRATIFICADOS POR LA PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL EN EL ANÁLISIS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA. ....	84
TABLA 21. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA ESTRATIFICADOS POR LA PRESENCIA O AUSENCIA DE MARGEN QUIRÚRGICO EN LA PIEZA QUIRÚRGICA. ....	85
TABLA 22. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA ESTRATIFICADOS POR LA REALIZACIÓN O NO DE LINFADENECTOMÍA (N0=LINFADENECTOMÍA, Nx= NO LINFADENECTOMÍA). ....	87
TABLA 23. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA LINFADENECTOMÍA, EL PSA DIAGNÓSTICO Y EL GLEASON DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA (N0= LINFADENECTOMÍA NEGATIVA; Nx= NO LINFADENECTOMÍA).....	88
TABLA 24. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA ESTRATIFICADOS LA EXTENSIÓN LOCAL DEL TUMOR DE LA PRÓSTATA (PT). ....	89
TABLA 25. RELACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN FUNCIÓN DEL PT. SE MARCA CON “*” AQUELLOS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA. ....	90
TABLA 26. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE. SE MARCAN CON “*” LOS VALORES SIGNIFICATIVOS CON $P<0,0001$ EN EL ESTUDIO MULTIVARIANTE.....	91
TABLA 27. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR GRUPO DE RECIDIVA. ....	95
TABLA 28. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA BIOQUÍMICA ESTRATIFICADO POR LOS GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA DEL ÁRBOL DE DECISIÓN.....	96
TABLA 29. RELACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA ENTRE CADA UNO DE LOS GRUPOS ANTERIORMENTE DESCRITOS. SE MARCA CON “*” AQUELLOS QUE DEMUESTRAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS. ....	97
TABLA 30. RELACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA DE CADA UNO DE LOS GRUPOS A LOS 12 Y 24 MESES. SE MARCA CON “*” AQUELLOS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS. ....	100
TABLA 31. DISTRIBUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN LOS GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.....	101
TABLA 32. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES Y PUNTUACIÓN DE CAPRA-S EN LOS GRUPOS DE SEGUIMIENTO. ....	102
TABLA 33. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA BIOQUÍMICA DE LOS GRUPOS DE SEGUIMIENTO DE RIESGO BAJO, INTERMEDIO Y ALTO. ....	104
TABLA 34. RELACIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA DE CADA UNO DE LOS GRUPOS DE RIESGO. SE MARCA CON “*” LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS. ....	105
TABLA 35. ESQUEMA DE SEGUIMIENTO AJUSTADO AL RIESGO DE RECIDIVA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA. ....	106
TABLA 36. RELACIÓN DE LAS VARIABLES PERIOPERATORIAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN DIFERENTES ESTUDIOS. ....	112
TABLA 37. MORTALIDAD GLOBAL Y POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTUDIOS RETROSPECTIVOS DE PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL.....	118
TABLA 38. PRINCIPALES SERIES DE PACIENTES INTERVENIDOS POR CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, TASA DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA Y TIEMPO HASTA LA APARICIÓN DE LA RECURRENCIA. RBQ = RECURRENCIA BIOQUÍMICA. ....	120
TABLA 39. FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL DESCRITOS EN LAS PRINCIPALES HERRAMIENTAS DE PREDICCIÓN DISPONIBLES. ....	122

---

---

TABLA 40. PROPORCIÓN DE PACIENTES LIBRES DE RECIDIVA BIOQUÍMICA DE LAS HERRAMIENTAS MÁS RELEVANTES ESTRATIFICADOS EN FUNCIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO DEFINIDOS EN NUESTRO ESTUDIO .....	125
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

---

---

## ABREVIATURAS

ACS (American Cancer Society)  
AJCC (American Joint Committee on Cancer)  
AUA (American Association of Urology)  
CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor)  
CPRCm (Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico)  
EAU (European Association of Urology)  
EEUU (Estados Unidos de América)  
FDA (Food and Drug Administration)  
HDR (Braquiterapia de alta tasa)  
HGUGM (Hospital General Universitario Gregorio Marañón)  
HIFU (Ultrasonidos de alta intensidad)  
HR (Hazard Ratio)  
IMRT (Radioterapia de intensidad modulada)  
INE (Instituto Español de Estadística)  
IRE (Electroporación irreversible)  
ISUP (International Society of Urological Pathology)  
LDR (Braquiterapia de baja tasa)  
MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)  
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)  
PCA-3 (Prostate Cancer gen 3)  
PDT (Terapia Fotodinámica)  
PET (Positron Emitted Tomography)  
PHI (Prostate Health Index)  
PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System)  
PIVOT (Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial)  
PR (Prostatectomía radical)  
PRIAS (Prostate cancer Research International Active Surveillance)  
PRO (Patient Reported Outcomes)



---

---

PSA (Prostate Specific Antigen)  
PSA-DT (Tiempo de duplicación del PSA)  
PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen)  
RB (Recidiva o recurrencia bioquímica)  
RMN (Resonancia Magnética Nuclear)  
RMNmp (Resonancia Magnética Nuclear multiparamétrica)  
RMNp (Resonancia Magnética Nuclear de la próstata)  
RT (Radioterapia)  
SEER (Surveillance, Epidemiology And End Results)  
SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group)  
TAC (Tomografía Axial Computerizada)  
TNM (Tumor, Node, Metastasis)

---

---

## RESUMEN

### INTRODUCCION

El cáncer de próstata, constituye el tumor más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel global en varones. Tras la prostatectomía radical, entre un 20-40% de los pacientes presentan recurrencia, con diferencias en función de algunas variables clínicas y de anatomía patológica. Al contrario que la mayor parte de los tumores, en el cáncer de próstata, las guías clínicas establecen un seguimiento homogéneo en todos los pacientes. No existe en el momento actual ningún esquema de seguimiento ajustado al riesgo de recurrencia en los pacientes con cáncer de próstata.

### OBJETIVO

Proponer un esquema de seguimiento ajustado al riesgo de recurrencia bioquímica en los pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical. Los objetivos secundarios de este trabajo, buscan conocer los factores de riesgo de recurrencia bioquímica así como definir grupos de riesgo en función de dicho riesgo.

### MATERIAL Y METODOS

Análisis retrospectivo de la base de datos de los pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata en el servicio de urología del Hospital Universitario Gregorio Marañón con respuesta bioquímica tras la cirugía y un seguimiento mínimo de 12 meses. Se excluyeron los pacientes con persistencia de PSA, afectación linfática en la linfadenectomía (N+) y sometidos a radioterapia adyuvante. Se estableció la recidiva bioquímica cuando el PSA tras la cirugía fue  $> 0,4$  ng/ml.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de recidiva bioquímica, se establecieron en base a un análisis de Kaplan-Meier (regresión de Cox) y multivariante. Se realizó un árbol de decisión con las variables obtenidas en el estudio multivariante para definir los grupos de riesgo de recurrencia bioquímica. Se aplicó la escala CAPRA-S en estos grupos como herramienta de validación.

---

---

El esquema de seguimiento se elaboró en los diferentes grupos de riesgo de recurrencia, con el criterio de evitar exceder en más del 20%, el número total de consultas que se realizan normalmente en estos pacientes los primeros 5 años, según el protocolo de seguimiento recomendado por las guías de la Asociación Europea de Urología (EUA).

## RESULTADOS

En total, 1125 pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical en el HGUGM entre los años 1996-2015. Se analizaron 1068 pacientes que cumplían los criterios de inclusión con una mediana de seguimiento de 90 meses. Durante este seguimiento, 295 pacientes (27,6%) presentaron recidiva bioquímica. La mediana de tiempo hasta la recidiva bioquímica fueron 36 meses. La media de PSA al diagnóstico fue de 0,9 ng/ml.

Los factores de riesgo asociados a recurrencia bioquímica en el estudio univariante fueron: el PSA elevado al diagnóstico, el PSA a los 3 meses, el grupo de riesgo definido por D'Amico, el Gleason de la prostatectomía radical, la presencia de invasión perineural, la presencia de un margen quirúrgico afecto en la pieza de prostatectomía, la realización de linfadenectomía y categoría pT avanzada. En el estudio multivariante, el PSA elevado al diagnóstico, el PSA a los 3 meses, el margen quirúrgico afecto, el Gleason elevado en la pieza de prostatectomía radical y la extensión local (pT) se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollo de recidiva bioquímica.

El árbol de decisión, permite definir 5 grupos con diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recurrencia bioquímica. El grupo 1 (ISUP 1-2 y margen negativo) tiene una tasa de libre de recurrencia a 5 años del 90,4%. Los grupos 2 (ISUP 1-2 y margen positivo) y 3 (ISUP 3-5, pT2/3a y PSA  $\leq$  10 ng/ml), del 72,9% y 74,2%, respectivamente. El grupo 4 (ISUP3-5, pT2/3a y PSA  $>$  10) del 47,8% y el grupo 5 (ISUP 3-5 y pT3b) del 31,3% ( $p<0,0001$ ).

El esquema de seguimiento se elaboró definiendo 3 grupos de riesgo con el árbol de decisión, en los a los que se aplicó el CAPRA-S, demostrando diferencias significativas en la puntuación entre los 3 grupos ( $p<0,0001$ ). En el análisis de Kaplan-Meier también se demostraron diferencias significativas en la tasa de recurrencia bioquímica ( $p<0,0001$ ). El

---

---

grupo de alto riesgo, presentó un riesgo de desarrollar recidiva 8,39 veces mayor que el de bajo riesgo y 2,59 veces el de riesgo intermedio. El grupo de riesgo intermedio tuvo un aumento de 3,25 el riesgo de recidiva frente al grupo de bajo riesgo. El esquema clásico, aplicado a nuestra serie generaría entre 10.680 y 15.870 consultas los primeros 5 años. El esquema propuesto, incluye un total de 11.416 consultas en los pacientes de nuestra serie.

El grupo de bajo riesgo de recurrencia (ISUP 1-2, margen quirúrgico negativo, PSA < 20 ng/ml y ausencia de afectación de vesículas seminales), representa el 47,9% de nuestra serie y tuvo una tasa libre de recurrencia a 5 años del 90,6%. En estos pacientes, se propone un seguimiento con 6 consultas los 5 primeros años. Seguimiento anual, con posibilidad de alta de seguimiento hospitalario a los 5 años.

El grupo de riesgo intermedio de recurrencia (pacientes con ISUP 1-2, margen quirúrgico positivo, PSA < 20 ng/ml y ausencia de afectación de vesículas seminales o pacientes con ISUP 3-5 sin afectación de vesículas seminales y PSA < 10 ng/ml), representa el 35,7% de nuestros pacientes y tuvieron una tasa libre de recurrencia a 5 años de 75,2%. En este grupo se realizan 13 consultas los primeros 5 años que consiste en un seguimiento cuatrimestral los 3 primeros años, semestral los años 4 y 5 y anual entre los años 5-10 con posibilidad de alta de seguimiento hospitalario posteriormente.

El grupo de riesgo alto de recurrencia (pacientes con PSA  $\geq$  20 ng/ml o afectación de vesículas seminales o pacientes con ISUP 3-5 y PSA  $\geq$  10 ng/ml) constituye el 16,3% de nuestra serie y presentó una tasa libre de recurrencia a 5 años del 42,6%. En total se realizan 20 consultas, con un seguimiento trimestral los dos primeros años, cuatrimestral los años 3-5, semestral entre los años 5 y 10 y anual a partir de ese momento.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con cáncer de próstata tras prostatectomía radical presentan diferencias en la tasa de recurrencia. La presencia de varios factores de riesgo, permite agrupar a estos pacientes en función del riesgo de recurrencia bioquímica. Mediante la elaboración de un árbol de decisión, se han definido 3 grupos de pacientes (bajo-intermedio-alto) con diferencias significativas en la tasa de recurrencia (LogWorth > 2),

---

---

permitiendo elaborar un esquema ajustado al riesgo sin aumentar el número de consultas que se realizan de manera global en esta población.

Este esquema, establece un seguimiento más intensivo en los pacientes con mayor riesgo, permitiendo una detección precoz de la recurrencia y a la vez, minimiza el seguimiento en los que tienen un riesgo menor, siendo incluso posible ofrecerles el alta de la consulta hospitalaria. Sería necesario un estudio prospectivo y comparativo, con diferentes esquemas de seguimiento para definir el esquema de seguimiento óptimo para cada grupo de pacientes.

## ABSTRACT

### INTRODUCTION

Prostate cancer represents the most solid cancer in men and the second cause of cancer death. After radical prostatectomy, among 20-40% of patients develop biochemical recurrence, based on clinical and pathology variables. Unlike most tumors, in prostate cancer, clinical guidelines establish a homogeneous follow-up for all patients. Currently, there is no evidence of a risk-adjusted follow-up schedule in patients with prostate cancer after radical prostatectomy.

### OBJECTIVE

To propose a follow-up scheme adjusted to the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. Secondary objectives include, definition of risk factors for biochemical recurrence as well as development of risk groups based on the recurrence rate.

### MATERIAL AND METHODS

Retrospective analysis of patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer at Hospital Universitario Gregorio Marañón. Patients with PSA persistence, lymph

---

---

node metastases at lymphadenectomy (N+), less than 12 months of follow-up or with adjuvant radiotherapy, were excluded. Biochemical recurrence was established when PSA after surgery was  $> 0.4$  ng / ml.

A cox regression and multivariate analysis were performed to determine risk factors for biochemical recurrence. A decision tree analysis was made to define risk groups of biochemical recurrence. The CAPRA-S score was applied as a validation tool.

The follow-up scheme was developed without exceeding 20% the total number of visits normally planned the first 5 years, according the European Association of Urology (EUA) Guidelines.

## RESULTS

In total, 1125 patients underwent radical prostatectomy at HGUGM between 1996-2015. Finally, 1068 patients met inclusion criteria and were analyzed with a median follow-up of 90 months. A total of 295 patients (27.6%) developed biochemical recurrence. Median time for biochemical recurrence was 36 months. Mean PSA at diagnosis was  $0.9$  ng / ml.

Risk factors associated with biochemical recurrence in the univariate study were: elevated PSA at diagnosis, PSA at 3 months, risks groups defined by D'Amico, Gleason score at radical prostatectomy, perineural invasion, surgical margins, lymph node dissection and advanced pT stage. In the multivariate analysis, elevated PSA at diagnosis, PSA at 3 months, surgical margins, elevated Gleason score, and pT stage were independently associated with an increased risk of biochemical recurrence.

The decision tree analysis, defined 5 groups with differences in the risk of biochemical recurrence. Group 1 (ISUP 1-2 and negative margin) had a 5-year recurrence-free rate of 90,4%. Groups 2 (ISUP 1-2 and positive margin) and 3 (ISUP 3-5, pT2 / 3a and PSA  $\leq 10$  ng / ml), a 72,9% and 74,2%, respectively. Group 4 (ISUP3-5, pT2 / 3a and PSA  $> 10$ ) was 47,8% and group 5 (ISUP 3-5 and pT3b) was 31.3% ( $p < 0,0001$ ).

The follow-up scheme was developed based on the 3 risk groups defined in the decision tree analysis. CAPRA-S score showed significant differences between the 3 groups ( $p < 0,0001$ ). The Kaplan-Meier analysis, also showed significant differences in the biochemical recurrence rate ( $p < 0,0001$ ). The high risk group presented a risk of developing

---

---

relapse 8,39 times higher than the low risk group and 2,59 times compared with the intermediate risk group. The intermediate risk group had a 3,25 increase in the risk of biochemical recurrence, compared to the low risk group. The classic scheme, applied to our series, generates between 10.680 and 15.870 visits the first 5 years after radical prostatectomy. The proposed scheme would have generated a total of 11.416 visits.

The low risk group (ISUP 1-2, negative surgical margin, PSA < 20 ng/ml and absence of seminal vesicle involvement), represents 47,9% of our series and had a biochemical-free rate of 59,6% years. In these patients, a follow-up with 6 visits is proposed the first 5 years. Annual follow-up, with the possibility of discharge from hospital follow-up at 5 years.

The intermediate risk group (patients with ISUP 1-2, positive surgical margin, PSA < 20 ng/ml and absence of seminal vesicle involvement or patients with ISUP 3-5 without seminal vesicle involvement and PSA < 10 ng/ml), represents 35.7% of our patients and had a 5-year biochemical-free rate of 75,2%. In this group, 13 visits are carried out in the first 5 years, which consists of a 4 month follow-up the first 3 years, biannual in years 4 and 5, and annually until year 10 with the possibility of subsequent hospital follow-up discharge.

The high risk group (patients with PSA  $\geq$  20 ng / ml or involvement of seminal vesicles or patients with ISUP 3-5 and PSA  $\geq$  10 ng/ml) constitutes 16,3% of our series and presented a biochemical-free rate after 5 years of 42,6%. In total, 20 consultations are carried out, with a 3 month follow-up for the first two years, 4 month for years 3-5, biannually between years 5 and 10, and annually thereafter.

## CONCLUSIONS

Patients with prostate cancer after radical prostatectomy, have a different risk of biochemical recurrence. It is possible to define different groups based on the presence of several risk factors. We define 3 groups of patients with significant differences in the rate of recurrence (LogWorth > 2). Based on these groups, we develop a risk-adjusted follow-up scheme for patients after radical prostatectomy that does not increase significantly the number of visits that are globally performed.

This scheme, allows an intense follow-up in patients with a higher risk of recurrence, thus improving early detection and minimizes follow-up in those with a lower risk. A

---

---

prospective and comparative study would be necessary, with different follow-up schemes to define the optimal follow-up scheme for each group of patients.



---

---

---

---

# INTRODUCCIÓN



## INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA

Se estima que el cáncer de próstata será el tumor con mayor incidencia en varones representando el 20% de los nuevos diagnósticos de cáncer en esta población y la segunda causa de muerte con 31.620 casos equivalentes al 10% de las muertes por cáncer<sup>1</sup>. De hecho, desde su nacimiento hasta la muerte se estima que 1 de cada 9 hombres será diagnosticado de cáncer de próstata. En cuanto a la mujeres, el tumor con un mayor número de casos es el cáncer de mama que representa el 30% (Figura 1). Por otro lado, en la última década existe una disminución de la incidencia global de cáncer en países desarrollados, posiblemente secundario al impacto positivo de las diferentes campañas de prevención y la educación.

En la Figura 2 se muestra la evolución de la incidencia y mortalidad por cáncer desde 1975 a 2015 en Estados Unidos. En el caso de los varones se aprecia un aumento rápido de la incidencia entre 1980 y 1990 debido, entre otras cosas, al empleo rutinario del PSA para el diagnóstico del cáncer de próstata asintomático en esa época. En cuanto a la mortalidad también se observa una disminución del 2% anual en el periodo de 2011-2015. El cáncer de colon y pulmón presentan una disminución del 3% anual mientras que asciende al 7% en el cáncer de próstata. Esta diferencia puede atribuirse en parte a la polémica recomendación de la U.S. Preventive Services Task Force en 2008 en contra de la utilización del PSA para el screening del cáncer de próstata (Grado D de recomendación)<sup>2</sup>.

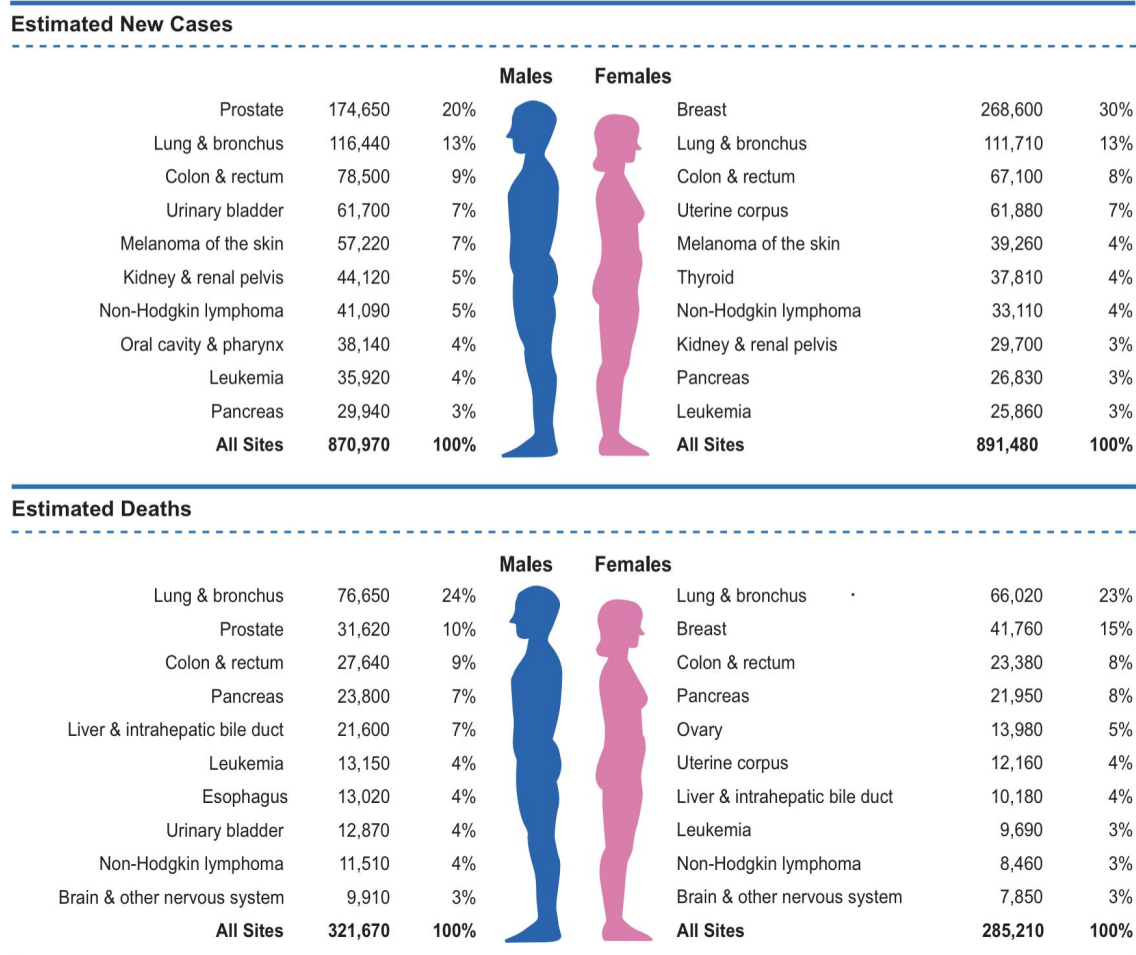


Figura 1. Gráfico de la incidencia y mortalidad de los principales tumores que afectan tanto a varones como mujeres (extraído de Cancer Statistics 2019<sup>1</sup>).

Recientemente, este mismo organismo ha modificado la recomendación ya que se ha observado que la incidencia de cáncer de próstata avanzado entre 2010 y 2014 aumentó<sup>3</sup>. Por eso mismo en el momento actual recomiendan en los varones entre 55 y 69 años tomar una decisión consensuada con el paciente recordando que el “cribado ofrece un beneficio potencial pequeño de mortalidad por cáncer de próstata en algunos varones”<sup>4</sup>.

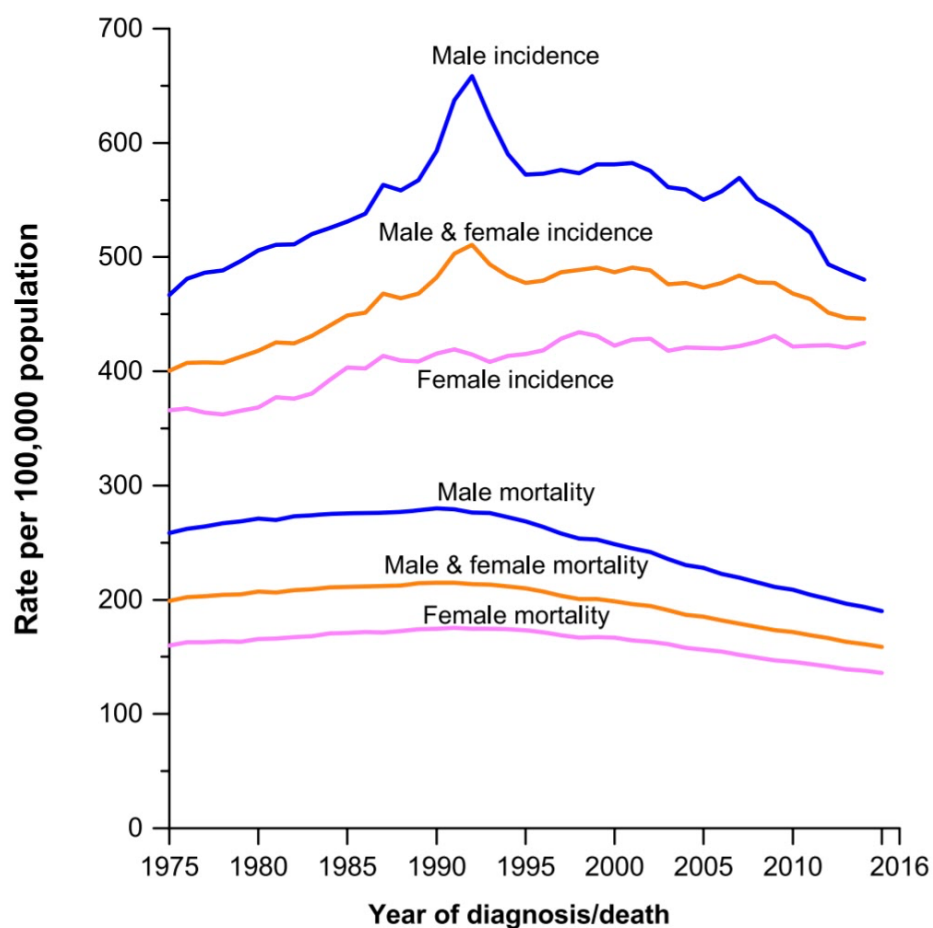


Figura 2. Evolución de la incidencia (entre 1975 y 2015) y mortalidad (entre 1975-2016) distribuida por sexo en Estados Unidos (extraído de *Ca Cancer J Clin* 2019) <sup>7</sup>

En el año 2011 se publicaron datos muy interesantes con el objetivo de conocer la incidencia por cáncer de próstata en el año 2010 en España y el perfil de paciente con nuevo diagnóstico. Para ello se recogieron los datos de 25 hospitales y se extrapolaron los resultados para obtener una estimación a nivel nacional. Se estimó una tasa de incidencia de 70.8 nuevos casos por cada 100.000 hombres con una media de edad al diagnóstico de 69 años. Respecto al estadio al diagnóstico, en este trabajo casi el 90% de los pacientes

fueron diagnosticados con un tumor localizado<sup>5</sup>. En la base de datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology And End Results) el número de pacientes con estadio localizado era del 81%. Por otro lado, el 4% de los pacientes tuvieron un debut metastásico<sup>6</sup>.

En España, en el año 2018 el instituto nacional de estadística (INE) registró 112.714 muertes atribuidas a cáncer. Ese mismo año, el cáncer de próstata fue la 3ª causa de defunción en varones, por detrás del cáncer de pulmón y de colon con un total 5.841 muertes. En cuanto a la evolución en la mortalidad en los últimos años en España, desde el 2010 no se aprecian alteraciones relevantes en la mortalidad global por tumor de cualquier origen en varones ni tampoco por cáncer de próstata con tasas cercanas al 10% (Figura 3) (fuente: <http://www.ine.es>).

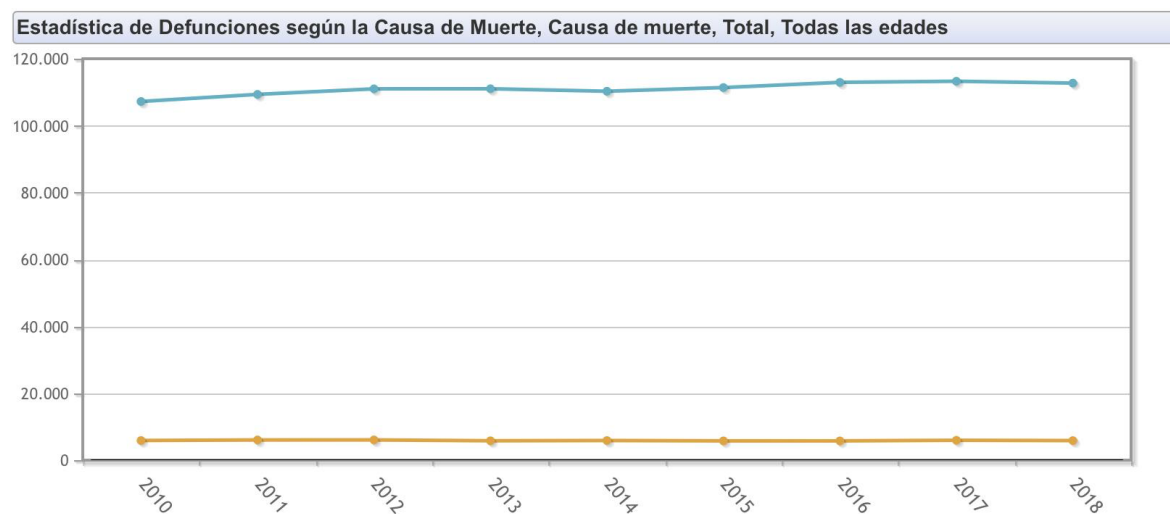


Figura 3. Gráfico del número de defunciones por cáncer en los años 2010-2018 (en azul) y del número de fallecimientos por cáncer de próstata (línea amarilla). Fuente: [www.ine.es](http://www.ine.es)

Los pacientes que padecen o han padecido un cáncer precisan de una atención médica y psicosocial específica. El envejecimiento progresivo de la población, la medicina preventiva y el desarrollo de nuevas terapias para el cáncer hace que la población de



“supervivientes del cáncer” sea cada vez mayor. Por eso, cada tres años, basados en datos extraídos de la base de datos de la SEER, la American Cancer Society (ACS) elabora un informe sobre la prevalencia del cáncer y realiza una proyección de los datos en los próximos años.

Basado en los últimos datos publicados en 2019<sup>7</sup>, el cáncer de próstata es el tumor más prevalente en varones con 3.650.030 afectados en 2019 frente a 776.120 de colon y recto o los 684.470 con melanoma. Junto con el de mama en mujeres, se estima que en año 2030 esta población ascenderá hasta los 5.000.000. Este dato tiene una relevancia importante ya que implica que las decisiones terapéuticas que tomemos van a tener un impacto en un elevado número de pacientes (Figura 4).

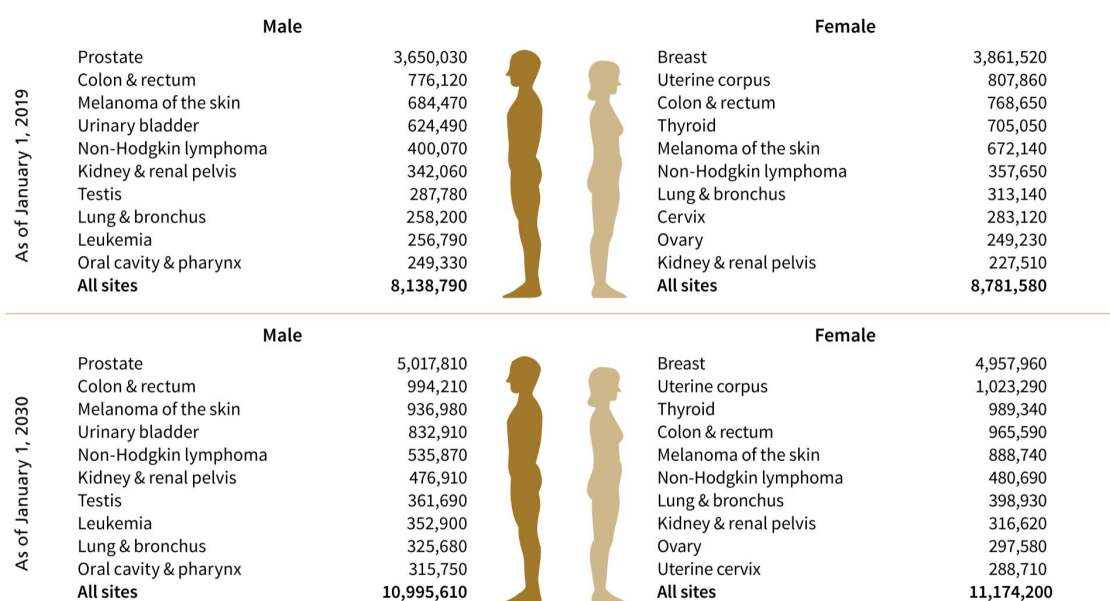


Figura 4. Estimación del número de supervivientes por cáncer de próstata por localización. No se incluyen los carcinoma “in situ” exceptuando el de vejiga ni los tumores cutáneos escamosos o de células basales. (Extraído de *Ca Cancer J Clin* 2019; 69:363-385).

## ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Se han descrito un gran número de factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de próstata. La edad avanzada, los antecedentes familiares y la raza afroamericana son los tres factores con una evidencia más sólida en este sentido<sup>8</sup>. Los antecedentes familiares y la raza sugieren que existe una predisposición genética para el desarrollo de cáncer de próstata. Entre un 10 y 15% de los pacientes con cáncer de próstata tienen al menos un familiar afectado por la misma enfermedad. Se estima que aproximadamente el 9% de los hombres con cáncer tienen una enfermedad hereditaria. Esta se define como más de tres familiares de primer grado con cáncer de próstata o al menos dos con diagnóstico antes de los 55 años<sup>9</sup>. Aquellos varones con un familiar de primer grado con cáncer de próstata tienen un riesgo relativo de 1,8 mientras que en los hombres con dos hermanos y un padre afectados éste aumenta hasta 7,71<sup>10</sup>.

El cáncer hereditario no cursa con una mayor agresividad o peor pronóstico, pero es importante tenerlo en cuenta porque se asocia a un debut anticipado en aproximadamente 6 ó 7 años comparado con los casos esporádicos. En el caso de los varones afroamericanos, sí se observó además de una mayor incidencia, una tasa de tumores agresivos más elevada<sup>11</sup>.

En los últimos años, gracias a las técnicas de análisis del genoma, se han identificando un gran número de alteraciones genéticas en diferentes loci que se asocian a una mayor susceptibilidad de desarrollar cáncer de próstata, estando presentes hasta en el 40% de los tumores hereditarios<sup>12</sup>. Además de los pacientes con historia familiar, se han descrito alteraciones en los genes reparadores del DNA en el 20% de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) lo que puede incluso predecir la respuesta a terapias dirigidas del mismo<sup>13</sup>. Recientemente un estudio muy interesante publicado por Pritchard et al.<sup>14</sup> describió que el 11,8% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico tenían mutaciones en 16 genes específicos. En concreto

los genes BRCA2 (44%), ATM (13%), CHEK2 (12%) y BRCA1 (7%) estaban alterados con mayor frecuencia. En el año 2012 otro trabajo demostró que la mutación de HOXB13, implicado en la regulación del receptor androgénico se asoció a un mayor riesgo de cáncer de próstata, debut temprano y cáncer hereditario<sup>15</sup>. En este contexto en el que existen alteraciones del DNA en algunos individuos surge la cuestión de si sería útil analizar estas alteraciones genéticas para el diagnóstico precoz de los pacientes con historia familiar de cáncer de próstata. Un ejemplo de ello lo constituye el estudio IMPACT en pacientes con mutación de BRCA1/2 en el que utilizando un valor de corte de PSA de 3 ng/ml para realizar una biopsia de próstata, se aumentó la tasa de diagnóstico en el 13-15% frente a los hombres sin mutación de estos genes<sup>16</sup>. Además el resultado oncológico tras terapia local fue peor en los pacientes con mutaciones en el gen de BRCA. Es por eso que cada vez con más frecuencia se ofrece consejo genético a pacientes con historia familiar de cáncer de próstata o aquellos con un debut metastásico o de muy alto riesgo.

Existe otro grupo de factores de riesgo para desarrollo de cáncer de próstata fundamentalmente relacionados con la alimentación y el clima. Sin embargo la evidencia actual sólo establece una asociación débil. Uno de ellos es la dieta, que a raíz de un estudio de los años 70 en población Japonesa emigrada a California tomó una gran importancia. Esto se debe a pesar de que la incidencia del cáncer de próstata en Japón era menor que en países de occidente, sin embargo, cuando estos emigraban a Estados Unidos, su incidencia alcanzaba la misma tasa que la de la población americana<sup>17</sup>. En los últimos años, se ha establecido una asociación significativa aunque débil también con el ejercicio físico y el índice de masa corporal como factores protectores de desarrollo de cáncer de próstata<sup>18</sup>.

Hay muchos trabajos que evalúan el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, sin embargo no se han podido establecer relaciones de causalidad claras porque muchos de ellos presentan resultados contradictorios. Es el caso de la metformina, que en un estudio se comportó como factor protector de cáncer de próstata (OR: 0,84; IC 95% 0,74-0,96)<sup>19</sup> mientras que en el estudio REDUCE no se asoció con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (OR 1,19, p=0,5)<sup>20</sup>. Otros factores como la vasectomía o la terapia con testosterona

en pacientes con hipogonadismo aunque han estado vinculados a un mayor riesgo, no ha sido posible establecer su relación con el desarrollo de cáncer de próstata<sup>21</sup>.

## CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

### CLASIFICACIÓN TNM Y GRUPOS DE RIESGO

Periódicamente la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) publica el manual de estadificación TNM (tumor-node-metastasis) para los diferentes tipos de tumores. El objetivo de este manual consiste en definir y estandarizar los diferentes estadios tumorales al diagnóstico. La primera edición se publicó en 1977 y en el año 2017 se actualizaron los últimos datos, recogidos en la 8ª edición<sup>22</sup>. Los objetivos que se persiguen con esta clasificación son cuatro: establecer la importancia y gravedad de la enfermedad, establecer una estimación aproximada en términos de pronóstico, ayudar a elegir el mejor manejo de la enfermedad y permitir a los médicos e investigadores el intercambio de información respecto de los pacientes<sup>23</sup>. La Tabla 1 muestra la clasificación TNM clínico de la 8ª edición, que no incluye cambios sustanciales respecto a las previamente publicadas.

Uno de los cambios más relevantes en esta 8ª edición es la desaparición de la subclasificación de la categoría T2 en el TNM de la pieza de anatomía patológica (pT2) (Tabla 2). Se ha simplificado y actualmente se considera que cualquier tumor confinado a la próstata se incluye en esta categoría. La pérdida de la clasificación previa se debe a que desde hace varios años, algunos trabajos cuestionaron que la determinación de si el tumor era unilateral o bilateral o si la afectación era superior o inferiores al 50% de un lóbulo tuviese relación con el pronóstico de la enfermedad<sup>24</sup>. En estudios más recientes parece que no es la subclasificación de pT2 tal y como estaba planteada sino el volumen tumoral expresado como porcentaje el que tiene una mayor relación con el pronóstico de la enfermedad en el cáncer confinado a la próstata<sup>25</sup>. Por otro lado, aunque la clasificación pT3 no ha sufrido

cambios, se recomienda que los patólogos indiquen si la afectación extraprostática es focal o no ya que parece ser que también puede tener un papel en la recidiva bioquímica<sup>26</sup>.

*Tabla 1. Clasificación TNM (8ª edición) para la evaluación del cáncer de próstata al diagnóstico.*

<b>T</b>	<b>Tumor primario</b>
x	El tumor primario no puede ser evaluado
1	Tumor no palpable T1a - Hallazgo histológico incidental en <5% del tejido resecado T1b - Hallazgo histológico incidental en >5% del tejido resecado T1c - Hallazgo en biopsia prostática por elevación de PSA
2	Tumor palpable localizado T2a - Afectación unilateral de <50% T2b - Afectación unilateral de >50% T2c - Afectación bilateral
3	Tumor que se extiende fuera de la próstata T3a - Extensión extracapsular o invasión microscópica del cuello de la vejiga. T3b - Afectación de vesículas seminales
4	Tumor fijo o que invade las estructuras adyacentes exceptuando las vesículas seminales: Esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica
<b>N</b>	<b>Ganglios Linfáticos Pélvicos</b>
x	Los ganglios linfáticos regionales no han sido evaluados
0	Ausencia de afectación linfática
1	Ganglios linfáticos afectados
<b>M</b>	<b>Metástasis a Distancia</b>
	Ausencia de metástasis

0	
1	Metástasis a distancia M1a - Afectación de ganglios linfáticos fuera del campo pélvico M1b - Afectación ósea M1c - Afectación de otro origen

Tabla 2. Clasificación TNM (8ª edición) del estadio de la pieza (pT) de anatomía patológica tras prostatectomía radical.

Categoría pT	
pT2	Tumor confinado a la próstata
pT3	Tumor con extensión extraprostática
pT3a	Tumor con extensión extraprostática (unilateral o bilateral) o
pT3b	Tumor con afectación de vesícula/s seminal/es
pT4	Tumor fijo o que invade las estructuras adyacentes exceptuando las vesículas seminales: Esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica

Sin embargo, la gran mayoría de los tumores prostáticos se presentan como una masa no palpable detectada mediante una biopsia en el contexto de una elevación de PSA (estadio cT1c) y más del 80-90% de los tumores prostáticos se diagnostican sin afectación ganglionar locorregional o metastásica (cN0M0). Es por ello que diferentes autores han incorporado en la clasificación de grupos de riesgo el valor de PSA y el Gleason de la biopsia. El objetivo fundamental es poder definir mejor la gran proporción de pacientes clasificados como cT1cN0M0.

Una de las clasificaciones más importantes y de la que derivan la mayoría es la realizada por D'Amico et al. en 1998<sup>27</sup> en la que identifican en un análisis retrospectivo de una serie de pacientes sometidos a cirugía, radioterapia y braquiterapia tres grupos de riesgo (Tabla 3). Los pacientes del grupo de riesgo bajo debían cumplir todas las condiciones, mientras que los grupos intermedio y alto bastaba con cumplir alguna de ellas.

*Tabla 3. Grupos de Riesgo publicados por D'Amico et al. para clasificar el riesgo de recidiva tras tratamiento con intención curativa en el cáncer de próstata localizado.*

	TNM	PSA	Gleason
Riesgo bajo	T1-2a N0M0	< 10 ng/ml	< 7
Riesgo Intermedio	T2b-T2c N0M0	10-20ng/ml	7
Riesgo Alto	T2c	PSA > 20 ng/ml	Gleason 8-10

Las guías clínicas de la asociación europea de urología (EAU) y las guías de la asociación americana de urología (AUA) han adaptado los grupos de riesgo originalmente definidos por D'Amico con algunas modificaciones que permiten definir poblaciones más homogéneas en términos de pronóstico y que tienen además como objetivo ajustar el manejo de esos grupos. Las guías de la EAU en su última edición clasifican a los pacientes en bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto<sup>28</sup> (Tabla 4). El riesgo alto a su vez contiene un apartado especial para los pacientes con enfermedad localmente avanzada que tiene un pronóstico y manejo diferente<sup>29</sup>.

*Tabla 4. Grupos de riesgo de las guías de la EAU para el cáncer de próstata.*

Localizado			Localmente avanzado
Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Riesgo alto	
PSA < 10 ng/ ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Cualquier PSA
y Gleason < 7 (ISUP 1)	o Gleason 7 (ISUP 2-3)	o Gleason > 7 (ISUP 4-5)	Cualquier Gleason
y cT1-2a	o cT2b	o cT2c	cT3-4 o cN1

Por otro lado, las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) que son las que determinan el manejo de la AUA comprenden en total 5 grupos en su última edición de 2019<sup>30</sup>. La diferencia fundamental respecto a las guías europeas es la definición de un grupo de muy bajo riesgo que permite clasificar a los pacientes con un perfil favorable para iniciar un programa de vigilancia activa.

- **Riesgo muy bajo:** cT1c, Gleason < 7 (ISUP 1), PSA < 10 ng/ml, < 3 cilindros positivos en la biopsia de próstata (afectación <50% de afectación del cilindro) y densidad de PSA < 0,15 ng/ml/g
- **Riesgo bajo:** cT1c-T2a, Gleason < 7 (ISUP 1) y PSA < 10 ng/ml
- **Riesgo intermedio:** cT2b-c o PSA 10-20 ng/ml o Gleason 7 (ISUP 2-3)
  - Favorable: sólo tiene uno de los factores que definen el riesgo intermedio y este no es el Gleason 4+3= 7.
  - Desfavorable: si Gleason 4+3 = 7 (ISUP 3) y/o 2 ó 3 factores de riesgo de los que definen este grupo.
- **Riesgo alto:** cT3a o Gleason 4+4 o 4+5 (ISUP 4-5) o PSA > 20 ng/ml
- **Riesgo muy alto:** cT3b-T4 o Gleason con patrón 5 dominante o más de 4 cilindros con Gleason > 7.

## HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La clasificación histológica del cáncer de próstata fue establecida en los años 70 por Gleason. Para ello describió una escala de gradación histológica homónima basada en las características arquitecturales de las glándulas prostáticas y su relación con el estroma clasificada en cinco categorías diferentes<sup>31</sup>. En el año 2005, la International Society of Urological Pathology (ISUP) propuso modificar el Gleason (Figura 5) con una suma de dos patrones: se reporta el patrón más frecuente en primer lugar y el menos frecuente posteriormente cuando este representa más del 5%. Si solo existe un patrón, se duplica su valor. Por otro lado, cuando hay tres patrones se describe el más frecuente en primer lugar



y el más agresivo en segundo lugar. De esta manera se ampliaba la escala obteniendo una puntuación entre 2-10<sup>32</sup>.

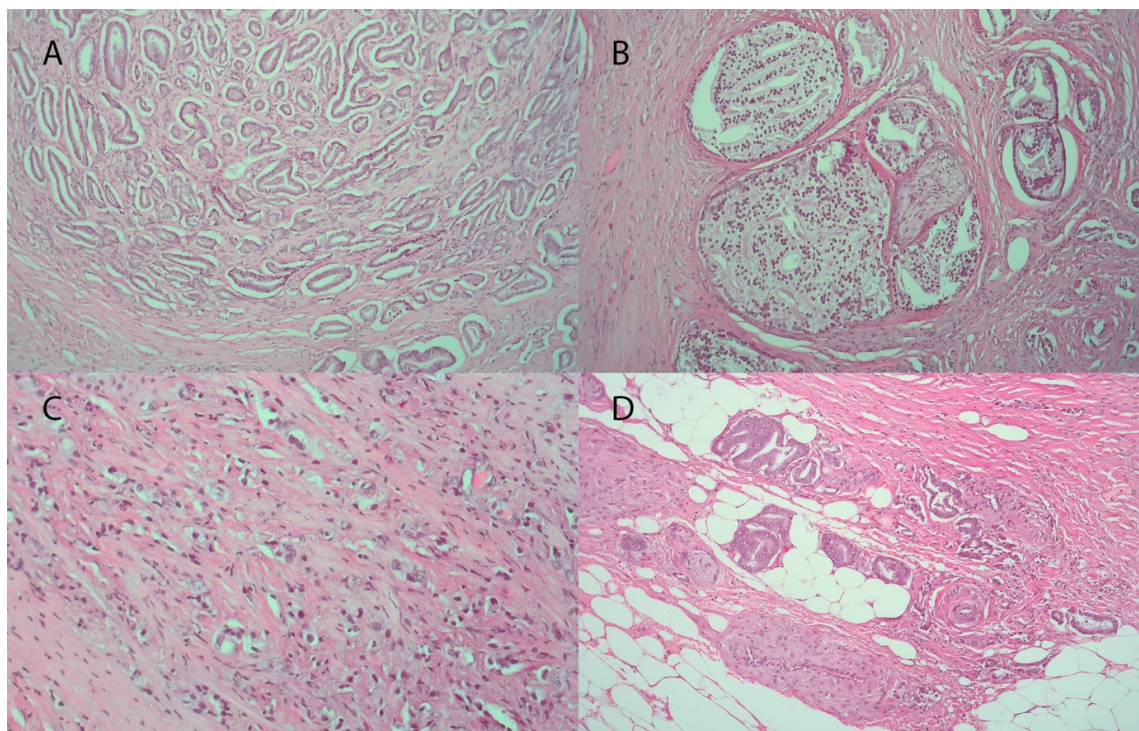


Figura 5. Imagen de los diferentes patrones descritos por Gleason. A. Gleason 3. B Gleason 4 con patrón cribiforme. C Gleason 5 con células sueltas. D. Extensión extracapsular

Posteriormente, se introducen algunas modificaciones de la puntuación de Gleason en la conferencia organizada por ISUP en 2014. Estas son fundamentalmente tres: cambio de puntuación del 2-10 a una escala del 1 al 5 (Tabla 5), diferenciación de los tumores Gleason 7 entre los que presentan un patrón 4 dominante de los que no y la introducción de algunas modificaciones en los patrones Gleason 3 que ahora serían clasificados como Gleason 4<sup>33</sup>.

Estos cambios fueron validados en una corte de 845 pacientes sometidos a prostatectomía radical y 5501 tratados con radioterapia en los que se analizó la tasa de

recidiva bioquímica de cada uno de estos 5 grupos. Los pacientes clasificados como ISUP 1 presentaron un menor riesgo de recidiva bioquímica respecto a los grados 2, 3, 4 y 5 con HR de 1,9, 5,1, 8 y 11,7 respectivamente. Entre las ventajas del nuevo sistema destaca por un lado que se trata de un sistema más preciso, que mejora la información al paciente por ser un sistema más intuitivo donde los tumores de mejor pronóstico se clasifican con el número 1 y mejora el pronóstico de los pacientes con Gleason 6 (ISUP 1) con el objetivo de mejorar el sobretratamiento de los tumores indolentes<sup>33</sup>.

*Tabla 5. Definición histológica de los nuevos grupos de la ISUP.*

<b>Grado 1 ISUP</b> (Gleason 3+3 =6 ): Sólo glándulas bien formadas.
<b>Grado 2 ISUP</b> (Gleason 3+4 = 7): Predominio de glándulas bien definidas con la presencia en menor medida de algunas glándulas pobremente formadas, fusionadas o cribiformes.
<b>Grado 3 ISUP</b> (Gleason 4+3 = 7): Predominio de glándulas pobremente formadas, fusionadas o cribiformes con una representación menor de glándulas bien definidas.
<b>Grado ISUP 4</b> (Gleason 8: 4+4, 3+5 ó 5+3): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia exclusiva de glándulas pobremente formadas, fusionadas o cribiformes</li> <li>• Predominio de glándulas bien formadas con algunas zonas carentes de glándulas</li> <li>• Predominio de zona carente de glándulas junto con alguna zona con glándulas bien formadas</li> </ul>
<b>Grado ISUP 5</b> (Gleason 9-10): Ausencia de glándulas (o con necrosis) con o sin zonas de glándulas pobremente formadas, cribiforme o fusionadas.

## CÁNCER CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO

El concepto de cáncer de próstata clínicamente significativo es un proceso dinámico que empezó hace varios años con el hallazgo de una proporción elevada de tumores prostáticos en autopsias realizadas en pacientes asintomáticos desde el punto de vista miccional<sup>34</sup>. En 1994 Epstein et al. publicaron la primera definición de cáncer clínicamente significativo desarrollando un modelo predictivo para definir los pacientes que no iban a necesitar tratamiento curativo para su tumor prostático<sup>35</sup>. En los últimos años algunos

estudios aleatorizados prospectivos han profundizado más en este concepto al demostrar que los pacientes con tumores de determinadas características sometidos a prostatectomía radical a largo plazo parecen tener una mejor supervivencia que aquellos que no recibían tratamiento curativo<sup>36</sup>. Es por ello que en ese perfil de pacientes con PSA < 10 ng/ml, Gleason 3+3 = 6 (ISUP 1) con menos de 2 cilindros afectados en la biopsia y <50% del cilindro afectado por cáncer de próstata se consideran de bajo riesgo y candidatos por lo tanto a realizar vigilancia activa<sup>37</sup>.

La definición de cáncer de próstata clínicamente significativo se describe en primer lugar en especímenes de prostatectomía radical y pivota sobre 3 ejes fundamentales: el volumen tumoral, el grado de Gleason y la presencia de extensión extraprostática. Se considera un tumor clínicamente significativo en la pieza de prostatectomía cualquier tumor con un Gleason  $\geq$  4+3 (ISUP 3-5), extensión extraprostática no-focal, afectación de vesículas seminales, afectación linfática o con un volumen > 2 cc<sup>38</sup>. De esta manera en la pieza quirúrgica se considera un tumor clínicamente insignificante aquel con Gleason 3+3 (ISUP 1), un volumen < 0,5cc y sin extensión extracapsular<sup>39</sup>.

En un artículo reciente, Epstein propone algunos cambios para definir el cáncer clínicamente significativo con la información obtenida de la biopsia prostática. Originalmente y recogido por las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), Epstein definió como muy bajo riesgo aquellos pacientes con Gleason 3+3 (ISUP 1) en 1 ó 2 cilindros con una extensión tumoral de <50% del cilindro y una densidad de PSA <0,15ng/ml<sup>35</sup>. Sin embargo, debido a los cambios introducidos por el empleo rutinario de la RMNp y la biopsia por fusión, sugieren ampliar estos criterios para definir pacientes con cáncer de próstata de muy bajo riesgo. En concreto, proponen aumentar el número de cilindros afectos a 3 (se discute como un único cilindro si hay varios positivos de una misma lesión), considerar como un criterio de bajo riesgo aquellos tumores unilaterales frente a los bilaterales y contemplar la inclusión de algunos pacientes de riesgo intermedio favorable (ISUP 2)<sup>39</sup>.

Es por todo esto que a día de hoy sigue sin estar bien definido el concepto de cáncer de próstata clínicamente significativo. Existen limitaciones, en primer lugar, porque la mayor parte de la información disponible para determinar un cáncer clínicamente significativo proviene de las biopsias aleatorias por vía transrectal de hace varios años. Por otro lado, la información de la RMN y las biopsias por fusión en la evaluación del paciente con cáncer de próstata dibuja un escenario nuevo en el que los conceptos de volumen y agresividad tumoral deben ser reevaluados para considerar a un hombre con cáncer de próstata como “clínicamente insignificante”. Por último, en un marco global en el que el paciente posee una gran cantidad de información, el aumento de la esperanza de vida, los tratamientos mínimamente invasivos y la ansiedad que aún supone la palabra “cáncer” para algunos pacientes no queda claro que el cáncer “clínicamente insignificante” no sea subsidiario de alguna maniobra.

## DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es una enfermedad generalmente asintomática que se diagnostica en el contexto de una revisión general por un valor de PSA elevado o tacto rectal sospechoso y se confirma mediante la realización de una biopsia de próstata en la mayor parte de los pacientes. Durante muchos años se ha discutido si es recomendable incluir a los varones en un programa de cribado para la detección precoz del cáncer de próstata. Los resultados de una revisión sistemática publicada en 2014 basado en algunos estudios prospectivos lo desaconsejó por no demostrar una mejoría en la supervivencia global ni por cáncer de próstata<sup>40</sup>. Actualmente las guías clínicas de la EAU establecen que se debe informar a los varones de los riesgos y beneficios de determinar los niveles de PSA en plasma y con un nivel de evidencia 2b ofrecer la realización un PSA a los varones >50 años, >45 años con antecedentes familiares o raza afroamericana<sup>28</sup>.

Uno de los aspectos más controvertidos en el diagnóstico concierne a la interpretación de un valor de PSA elevado y la probabilidad de tener un cáncer de próstata.

Debido a la baja especificidad del PSA, desde hace muchos años se han desarrollado varias herramientas para mejorar la selección de pacientes que van a ser sometidos a una biopsia prostática. Los dos objetivos que persiguen estas herramientas son por un lado, evitar biopsias en pacientes con poco riesgo de tener cáncer de próstata y por otro, realizar biopsias únicamente pacientes con riesgo de tener un cáncer de próstata clínicamente significativo. Las herramientas más utilizadas en el momento actual son las calculadoras de riesgo/nomogramas, los métodos de imagen (fundamentalmente la resonancia magnética multiparamétrica o RMNmp) y los marcadores moleculares.

## MARCADORES MOLECULARES EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Clásicamente se han empleado herramientas moleculares y bioquímicas con el objetivo de mejorar la especificidad del PSA. Las más antiguas consisten en ajustes del valor de PSA tales como la densidad de PSA (derivado del cociente del valor de PSA y el volumen prostático en  $\text{cm}^3$ ) que actualmente se emplea como criterio para seleccionar pacientes de bajo riesgo candidatos a ser incluidos en protocolos de vigilancia activa en algunos grupos y no como herramienta para seleccionar pacientes candidatos a una biopsia de próstata. Otro es la velocidad de PSA o el tiempo de duplicación de PSA, que tampoco se utiliza para realizar biopsias sino más bien como herramienta con valor pronóstico en pacientes ya tratados<sup>41</sup>. Por último, el más extendido es el cociente PSA libre/PSA total a raíz de un estudio de finales del siglo pasado que demostró mejorar la especificidad del PSA cuando este tenía valores entre 4-10 ng/ml. En dicho trabajo el 8% de los pacientes con un cociente  $>0,25$  frente al 56% de los que tenían un valor  $<0,1$  fueron diagnosticados con cáncer de próstata<sup>42</sup>.

En los últimos años se han desarrollado test que combinan la medición de algunos subtipos de kaliceínas o precursores de PSA en plasma: los dos más conocidos son el 4K Score o el PHI test. Ambos han demostrado ser superiores que el ratio de PSA para el diagnóstico de cáncer clínicamente significativo en pacientes con PSA  $<10$  ng/ml por lo que

están aprobados por la FDA (Food and Drug Administration). Sin embargo pese a ser superiores, no son test que se empleen de manera rutinaria en la mayor parte de las instituciones. Esto puede ser quizás entre otras cosas por la variabilidad en la interpretación y elección de un punto de corte óptimo para la toma de decisiones y además por el sobre coste que implica en relación con la mejoría en la rentabilidad diagnóstica<sup>43</sup>.

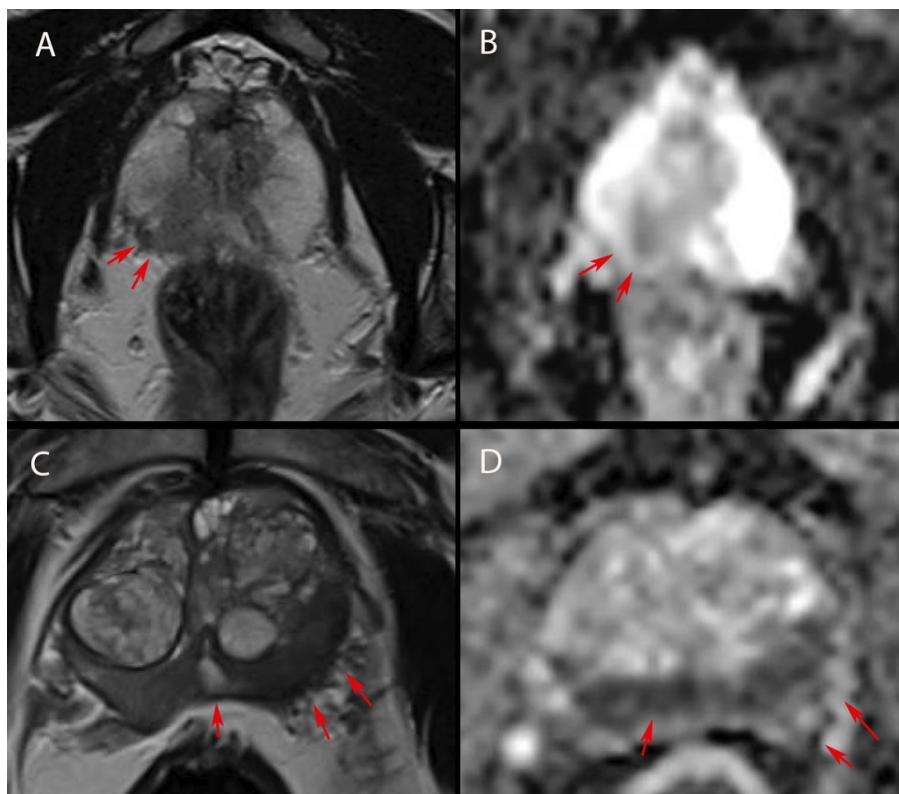
Otro grupo de marcadores lo componen aquellos derivados del estudio de las alteraciones genéticas en el cáncer de próstata. Uno de los más populares es el prostate cancer gen 3 (PCA3), este es un fragmento de microRNA no codificante elevado en el cáncer de próstata. Sus niveles se miden en el líquido obtenido tras el masaje prostático con tacto rectal y un valor >60 se asocia a una mejor especificidad para el diagnóstico del cáncer. Su nombre comercial es Progensis y su uso más extendido es para decidir si es necesario repetir una biopsia de próstata a un paciente con elevación de PSA y una biopsia previa negativa<sup>44</sup>. En el escenario de pacientes sin biopsia prostática previa, el PCA-3 se asoció con un valor predictivo positivo del 80% y una especificidad del 91%<sup>45</sup>. El SelecMDX es otro microRNA que mide los niveles de HOXC6 y DLX1 en muestras de orina y se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de próstata en la biopsia<sup>46</sup>. Por último, cabe destacar el gen de fusión TMPRSS2-ERG, presente en el 50% de los cánceres de próstata, y cuya detección en orina se ha utilizado junto con el PCA3 y otros marcadores, para predecir la presencia de cáncer de próstata<sup>47</sup>. Aunque han demostrado mejorar el área bajo la curva en los diferentes estudios publicados, el empleo rutinario de todos estos marcadores no está extendido en los pacientes sin biopsia de próstata previa y queda pendiente de valorar su interpretación junto con el resultado de la RMNmp de próstata.

## RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PROSTÁTICA EN EL DIAGNÓSTICO

La RMN de próstata se ha posicionado como uno de los principales cambios en el abordaje de los pacientes con sospecha de cáncer de próstata. Con un nivel de evidencia 1a constituye una herramienta fundamental en la evaluación inicial de los pacientes que



acuden a la consulta con un PSA elevado o un tacto rectal sospechoso así como de los pacientes con biopsia prostática negativa y sospecha de cáncer de próstata<sup>48</sup>.



*Figura 6. Imagen en T2 y difusión de lesiones en RMNp. En las imágenes A y B se observa una lesión PIRADS 4 localizada en zona periférica derecha cerca del ápex. En las imágenes C y D, una lesión PIRADS 5 en zona periférica con signos de extensión extracapsular.*

Para realizar un estudio adecuado se recomienda la obtención de secuencias potenciadas en T1, T2, el estudio de difusión y la perfusión con contraste de Gadolinio. Las secuencias en T1 permiten evaluar los ganglios pélvico, el hueso y en el caso de la próstata ayuda a definir las lesiones hemorrágicas o abscesos tras la biopsia de próstata. El estudio básico para definir las zonas sospechosas de cáncer se compone del análisis de las secuencias en T2, el estudio de la difusión y las imágenes de la perfusión.

Uno de los aspectos más importantes en la interpretación de la RMNp consiste en la descripción de las lesiones mediante un sistema homogéneo y reproducible que facilite la comunicación y evaluación del riesgo de cáncer entre los diferentes especialistas. Inicialmente se utilizó una escala estilo Likert (escala del 1 al 5) que reflejaba la probabilidad de cáncer en una lesión determinada (Figura 6). Posteriormente en un esfuerzo por mejorar la especificidad y sensibilidad de la RMNp en el diagnóstico del cáncer de próstata se han definido varios criterios recogidos en la clasificación PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) de la American College of Radiologists<sup>49</sup>. Esta clasificación establece una serie de criterios radiológicos objetivos para medir las lesiones que aparecen en la zona de transición y en la zona periférica. De esta manera establecen que las lesiones etiquetadas como PIRADS 1 y 2 son muy poco probable que sean positivas para cáncer de próstata clínicamente significativo en una biopsia y por el contrario aquellas clasificadas como 4 y 5 a la hora de realizar una biopsia es muy probable que reflejen la presencia de células malignas. Por otro lado el PIRADS 3 se considera equívoco para el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo.

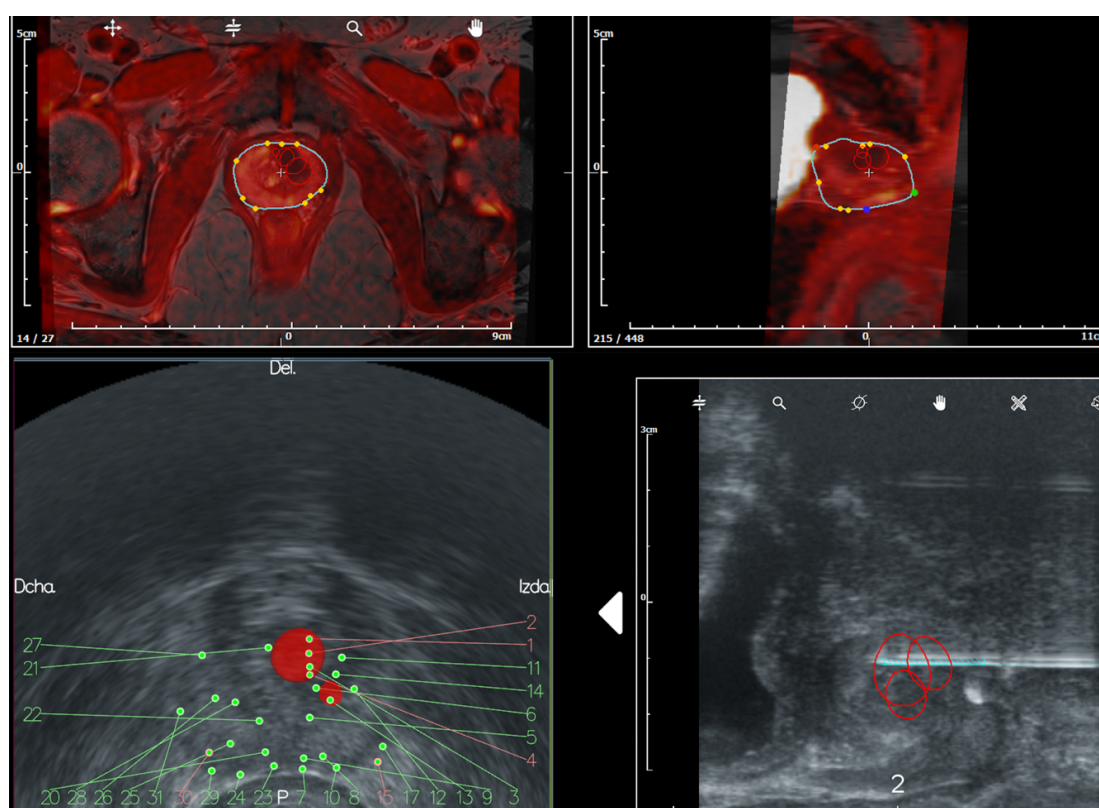
### BIOPSIA PROSTÁTICA

La biopsia de próstata sigue siendo el método necesario para el diagnóstico definitivo del cáncer de próstata. En los últimos años diferentes estudios han ayudado a optimizar la selección de pacientes gracias a la introducción de tecnología avanzada para mejorar la rentabilidad del resultado y evitar la biopsia en aquellos pacientes con muy poca probabilidad de tener un cáncer de próstata significativo (Figura 7).

Tradicionalmente y aún es habitual en muchos centros, los pacientes sin biopsia prostática previa y sospecha de cáncer de próstata son sometidos a la biopsia por vía transrectal con obtención de 10-12 cilindros de la zona periférica de ambos lóbulos. Mediante esta técnica se obtiene una rentabilidad para el diagnóstico de cáncer de próstata entre el 25-40% en función del número de cilindros obtenido y el nivel de PSA previo a la biopsia<sup>50</sup>. En los últimos años, gracias al advenimiento de la RMNp y la introducción de



sistemas de fusión de imagen, tenemos datos de varios estudios prospectivos diseñados para conocer la mejor estrategia de cara a abordar la planificación de una biopsia en un paciente con sospecha de cáncer de próstata.



*Figura 7. Planificación de la biopsia prostática por fusión con el estudio de difusión. En la imagen inferior se observa la biopsia de la lesión diana así como un mapeo del resto de la próstata*

Uno de los más relevantes es el estudio PROMIS<sup>51</sup>, publicado en el año 2017, que establece la realización de la RMNp como herramienta para decidir la indicación de biopsia en pacientes con sospecha de cáncer de próstata por PSA elevado y sin biopsia previa. En este trabajo se observó que limitando la indicación de biopsia a aquellos pacientes con RMNp sospechosa se evitaron el 27% de las biopsias. Posteriormente, en el año 2018 se publicaron los resultados del estudio PRECISION<sup>52</sup> también en pacientes sin biopsia previa y PSA elevado. El objetivo del estudio era establecer la no inferioridad de limitar la biopsia

únicamente las lesiones sospechosas de la RMNp (PIRADS 3-5) frente a la biopsia transrectal aleatoria en un total 500 pacientes. Los resultados demostraron que los pacientes con biopsia dirigida tuvieron un incremento significativo para la detección de cáncer clínicamente significativo en un 12% junto con una disminución del 11% para la detección de cáncer no significativo. Además en concordancia con el estudio PROMIS, un 28% de los pacientes con PSA elevado no fueron biopsiados por carecer de lesiones sospechosas en la RMNp. A la luz de estos resultados, las guías clínicas actuales recomiendan la RMNp de próstata previa a la biopsia prostática aunque no queda claro si en aquellos con RMNp negativa debe evitarse la biopsia.

En estos trabajos, uno de los mayores temores lo constituye la proporción de pacientes con cáncer clínicamente significativo que se dejan de diagnosticar al realizar biopsias dirigidas únicamente a pacientes con RMNp patológica o limitando las biopsias sólo a las lesiones diana descritas. Con esta incertidumbre se han publicado en el año 2019 dos estudios multicéntricos y prospectivos para ayudar a definir el mejor abordaje en la evaluación del paciente con sospecha de cáncer de próstata sin biopsia prostática previa. En el estudio PAIREDCAP (The Prospective Assessment of Image Registration for Diagnosis of Prostate Cancer trial)<sup>53</sup> se comparó la tasa de detección de la biopsia sistemática frente a la biopsia dirigida con RMNp en pacientes sin biopsia prostática y con sospecha de cáncer de próstata. El objetivo primario del estudio era detectar la proporción de pacientes diagnosticados de cáncer clínicamente significativo (ISUP >1) en biopsias dirigidas únicamente a la lesión sospechosa descrita en la RMNp mediante fusión cognitiva, la biopsia sistemática aleatoria y la biopsia de mapeo con fusión transperineal guiada por software. Con 300 pacientes analizados se observó que la combinación de la biopsia sistemática de la próstata (mapeo prostático) junto con la biopsia dirigida de las lesiones descritas en la RMNp (fusión dirigida por software) fueron superiores a los otros dos métodos por separado alcanzando una tasa de detección de cáncer clínicamente significativo del 70%. Por otro lado, en aquellos pacientes con RMNp negativa sometidos a biopsia sistemática se observó una tasa de cáncer clínicamente significativo del 15%. En el estudio prospectivo aleatorizado MRI-First<sup>53</sup> llevado a cabo en 16 centros de Francia se comparó la biopsia de saturación y

la dirigida únicamente en los pacientes con RMNp sospechosa. Como no demostraron diferencias significativas entre los pacientes sometidos a biopsia dirigida y sistemática en sus conclusiones ponen en duda el valor añadido de la biopsia por fusión en pacientes que van a ser sometidos a biopsia por saturación. Es por ello que a pesar de los beneficios de la RMNp en el diagnóstico del cáncer de próstata su papel deba asociarse a otros parámetros clínicos, analíticos y moleculares cuyo objetivo es mejorar la selección de pacientes, aumentar la rentabilidad de la biopsia y disminuir el número de falsos negativos<sup>54</sup>.

A la luz de estos trabajos, parece claro que conocemos con mayor exactitud el tipo de cáncer que tiene el paciente, la naturaleza y agresividad del tumor, la anatomía y localización de la enfermedad y por lo tanto nos ayudará a decidir el mejor tipo de tratamiento para la enfermedad de manera individualizada. Sin embargo, no existe consenso sobre los criterios para determinar si un paciente debe o no ser sometido a biopsia de próstata. Tampoco queda claro si es mejor realizar una biopsia prostática con software para fusionar las imágenes obtenidas en la RMNp o por el contrario una biopsia “cognitiva” o de saturación son suficientes. Por otro lado, hay varios estudios que sugieren que la combinación de biopsia con fusión y mapeo prostático tiene la mayor rentabilidad para el diagnóstico de cáncer clínicamente significativo. En este contexto, el desarrollo de tecnología que mejora la imagen junto con la combinación con datos moleculares y clínicos es posible que nos ayuden a mejorar la selección de pacientes y la rentabilidad de la prueba.

## ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata localizado al igual que otros tipos de cáncer se beneficia de un correcto estudio de extensión para conocer la presencia de afectación ganglionar, ósea y/o visceral. Este estudio se realiza de manera general mediante la realización de un TAC de abdomen (tomografía axial computarizada) y una gammagrafía ósea. Por otro lado, la RMNp constituye el estudio de elección para valorar el estadio T del cáncer y teniendo en cuenta la recomendación para la realización de una biopsia, suele estar disponible en la mayoría de los pacientes. El cáncer de próstata, al ser un tumor de diagnóstico muy precoz en la

## INTRODUCCIÓN

mayoría de los casos, no es subsidiario de realizar este estudio de extensión en todos los casos.

Las guías clínicas de la EAU recomiendan el TAC y la gammagrafía ósea en los tumores ISUP  $\geq 3-5$  y los pacientes de riesgo alto (PSA  $> 20$  ng/ml o cT2c-cT3)<sup>55</sup>. En el caso de los tumores de riesgo intermedio bajo (ISUP 2 y PSA entre 10-20 ng/ml) las guías europeas no recomiendan el uso de técnicas de imagen para estadificación a distancia. Son las guías de la NCCN las que recomiendan estudio local (RMNp o TAC pélvico) con el objetivo de conocer la afectación linfática si el nomograma para la afectación es  $>$  del 10% en estos pacientes<sup>30</sup>.

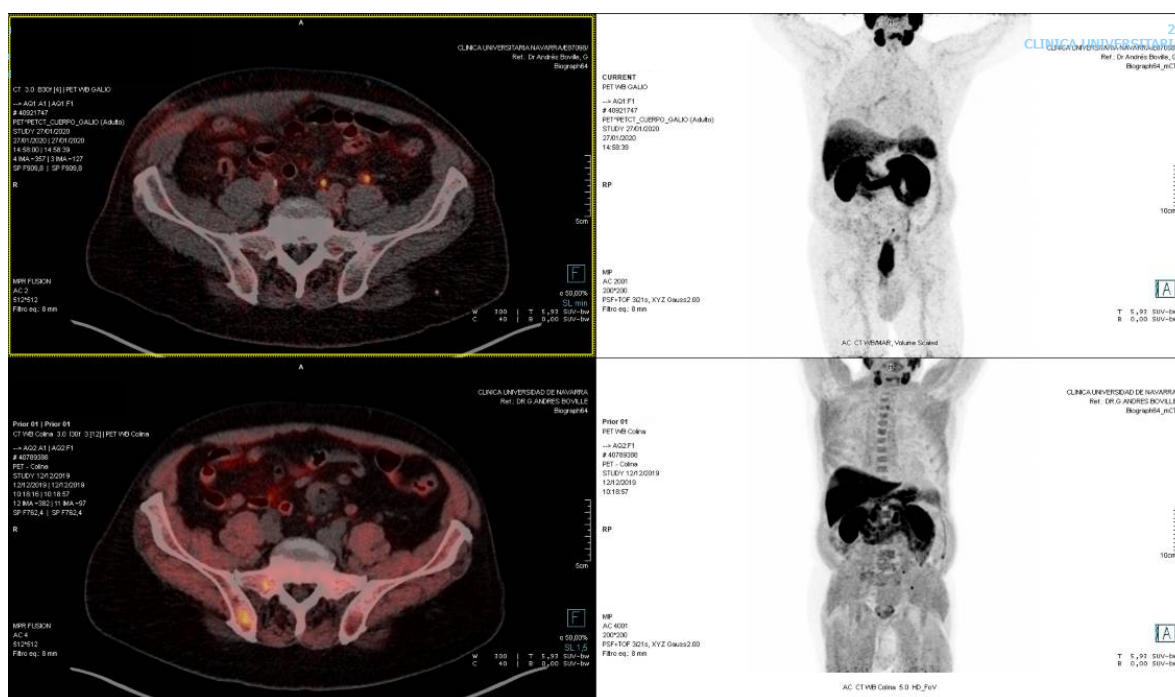


Figura 8. Estudio de extensión en paciente con recidiva bioquímica con PSA de 0,24 ng/ml mediante PET-PSMA con Galio. Se observa la presencia de una adenopatía localizada en iliaca común izquierda y dos lesiones óseas.

Por otro lado, aunque no esté recogido como recomendación en las guías clínicas, parece que de cara a conocer la afectación a distancia, el PET/TAC con Colina y el PSMA

(Prostate-specific Membrane Antigen) pueden mejorar la detección de metástasis respecto al TAC y la Gammagrafía (Figura 8). En un metaanálisis de 609 pacientes la sensibilidad y especificidad del PET con Colina para detectar metástasis ganglionares fue del 62% y 92% respectivamente<sup>56</sup>. Además esta sensibilidad era mayor conforme el riesgo de afectación linfática incrementa siendo superior al TAC de abdomen<sup>57</sup>. Recientemente el PSMA marcado con Galio<sup>68</sup> o Flúor<sup>18</sup> se ha establecido como una herramienta superior al TAC con una capacidad de detección de metástasis ganglionares con una sensibilidad y especificidad cercanas al 90%<sup>58</sup>. En un estudio prospectivo de 2017, el estudio de extensión mediante PSMA y PET/TAC detectó un 25% más de ganglios linfáticos sospechosos y un 6% más de metástasis cuando se aplicaba en un grupo de 108 pacientes de riesgo intermedio y alto<sup>59</sup>.

## MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

El manejo del cáncer de próstata ha experimentado cambios muy relevantes en la última década. Como norma general se consideran dos modalidades diferentes a la hora de enfocar el tratamiento: por un lado tenemos el manejo diferido, que incluye la vigilancia activa y la observación y por otro, el tratamiento activo bien mediante cirugía (prostatectomía radical), radioterapia o tratamiento focal. De la misma manera que en otros tumores, estas opciones deben considerarse en función del estadio clínico del tumor, la expectativa de vida, los riesgos derivados de las mismas y las preferencias del paciente.

En general, se considera necesaria una expectativa de vida superior a los 10 años para que los pacientes se beneficien del tratamiento con intención curativa de la enfermedad localizada, sin embargo con el desarrollo de terapias mínimamente agresivas que pueden impactar positivamente en el devenir natural de la enfermedad es posible que este “límite” se pueda reconsiderar.

## OBSERVACIÓN (WATCHFUL WAITING)

La observación consiste en realizar un manejo enfocado a paliar los síntomas derivados del cáncer de próstata mediante tratamiento médico o local (sin intención curativa) en función de la evolución de la enfermedad. El objetivo es garantizar la calidad de vida sin exponer al paciente a las secuelas del tratamiento radical (disfunción eréctil e incontinencia de orina).

Este manejo se reserva para pacientes con una expectativa de vida inferior a 10 años ya que la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y la lenta progresión de la enfermedad arroja dudas respecto al beneficio del tratamiento radical. Hay dos estudios aleatorizados prospectivos publicados en 2012<sup>60</sup> y 2014<sup>61</sup> que avalan este manejo. El estudio PIVOT (Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial) examinó la supervivencia global y cáncer específica en una población de más de 700 pacientes con un seguimiento medio de 10 años de la prostatectomía radical frente a la observación. Los resultados de este estudio actualizados en 2017<sup>62</sup> con una mediana de seguimiento de 12 años demuestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la supervivencia global. En cuanto a la mortalidad por cáncer de próstata aunque no hubo diferencias significativas, los pacientes con riesgo intermedio se beneficiaban del tratamiento curativo. En 2014 el estudio SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group)<sup>61</sup> publicó los resultados del manejo mediante prostatectomía radical u observación en una población de pacientes más parecida a la actual por la extensión del uso de PSA en el diagnóstico de cáncer de próstata. En este trabajo tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global en ambos grupos. Sin embargo la mortalidad por cáncer de próstata fue mayor en el grupo de observación, sobre todo cuando se trataba de pacientes menores de 65 años<sup>61</sup>.

## VIGILANCIA ACTIVA (ACTIVE SURVEILLANCE)

El cáncer de próstata de bajo riesgo, se corresponde con una mortalidad cáncer específica alrededor del 6-7%<sup>63</sup>. Si a esto añadimos que no se ha demostrado un beneficio claro del manejo radical en estos pacientes, parece razonable plantear un seguimiento estrecho como primera medida y reservar el tratamiento para el momento donde se evidencian cambios en el estadio o el volumen de la enfermedad.

La vigilancia activa se basa en un protocolo de monitorización activa mediante PSA, técnicas de imagen y biopsias prostáticas de una enfermedad “a priori” de bajo riesgo con el objetivo de ofrecer al paciente tratamiento con intención curativa cuando se demuestra progresión de la enfermedad o el paciente lo desea (Tabla 6). De esta manera se disminuye el sobre tratamiento de tumores de evolución indolente evitando el riesgo y las secuelas asociadas.

Tabla 6. Definición de vigilancia activa y observación.

	Observación	Vigilancia Activa
Tipo de tratamiento	Paliativo	Curativo
Seguimiento	Depende del paciente	Protocolizado
Expectativa de vida	< de 10 años	> de 10 años
Objetivo	Disminuir la toxicidad relacionada con el tratamiento	Disminuir las secuelas del tratamiento sin comprometer la supervivencia
Tipo de paciente	Cualquiera	Cáncer de bajo riesgo

Existen varios protocolos con criterios heterogéneos. En general se incluyen pacientes en base a criterios de anatomía patológica como el Gleason (ISUP 1 y en algunos casos ISUP 2 favorable), el PSA < 10, densidad de PSA < 0,15 y volumen tumoral bajo (<3 cilindros afectados y con menos del 50% del cilindro con tumor).



Una de las series más importantes ha publicado recientemente sus resultados con un seguimiento de 15 años<sup>64</sup>. En este trabajo de 1818 pacientes se confirma que los pacientes incluidos en su protocolo de vigilancia activa tienen una mortalidad por cáncer de próstata del 0,1% a 15 años. Por otro lado el riesgo de reclasificación a los 5 años fue del 21% y del 32% a 15 años. El riesgo de desarrollo de metástasis, igual que en series similares también fue inferior al 1%. En estos pacientes además es 22 veces más probable fallecer por otra causa comparado con el riesgo de morir de cáncer de próstata. En el estudio PRIAS (Prostate cancer Research International Active Surveillance)<sup>65</sup> los resultados a 10 años también se publicó una tasa de metástasis o mortalidad por cáncer de próstata < 1% con una proporción de pacientes que abandonan la vigilancia activa del 73%.

### PROSTATECTOMÍA RADICAL

La prostatectomía radical es el abordaje clásico para el tratamiento del cáncer de próstata localizado y consiste en la exéresis de la próstata con las vesículas seminales seguido de la reconstrucción de la anastomosis vesico-uretral. La vía perineal fue descrita a principios del siglo XX por Hampton Young <sup>66</sup>. Posteriormente, Terence Millin, en 1945, introdujo el abordaje retropúbico. En 1949 Mamelaar<sup>67</sup> sistematiza el abordaje retropúbico para la exéresis completa de la glándula y Campbell<sup>68</sup>, en el año 1959 sistematiza la prostatectomía anterógrada. A finales del siglo XX, Patrick Walsh, completa la descripción de la prostatectomía radical retropúbica con preservación de haces neurovasculares y control del complejo venoso dorsal<sup>67</sup>. El acceso retropúbico proporciona un campo quirúrgico más cómodo que el perineal, facilita maniobras de control vascular, permite la preservación del paquete neurovascular (fundamental para disminuir la disfunción eréctil) así como la posibilidad de hacer en un mismo tiempo una linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral.

En los últimos años se han popularizado abordajes mínimamente invasivos mediante laparoscopia clásica o asistida por robot (Tabla 7). Se han publicado dos ensayos aleatorizados comparando los diferentes abordajes. En uno de ellos la prostatectomía



asistida por robot demostró una menor pérdida sanguínea y un menor tiempo de hospitalización<sup>69</sup>. Recientemente, una revisión Cochrane publicada en 2017 resultó en la ausencia de diferencias en los resultados oncológicos y funcionales en ninguno de los tres abordajes (laparoscópico, abierto o robótico). Sin embargo, la cirugía abierta se asoció a un mayor tiempo de hospitalización y necesidad de transfusión de sangre<sup>70</sup>. En lo que parece existir un mayor consenso, es respecto al impacto que tiene la experiencia del cirujano en los resultados: cuanto mayor es el número de casos, disminuye la tasa de márgenes positivos y el porcentaje de complicaciones<sup>71</sup>.

*Tabla 7. Principales complicaciones intraoperatorias y postoperatorias de la cirugía radical de próstata<sup>72</sup>*

	Asistida por Robot (%)	Laparoscópica (%)	Abierta (%)
Fuga orina	1	4.4	3.3
Lesión visceral	0.4	2.9	0.8
Ileo paralítico	1.1	2.4	0.3
Trombosis Venosa	0.6	0.2	1.4
Estenosis de cuello	1.0	2.1	4.9
Infección	0.8	1.1	4.8

La linfadenectomía pélvica extendida es un procedimiento reservado a los pacientes con cáncer de próstata que presenten riesgo de desarrollar enfermedad a distancia. Incluye la exéresis de los ganglios localizados en el territorio iliaco externo, fosa obturatriz y territorio iliaco interno<sup>73</sup>. El objetivo principal de la linfadenectomía es realizar una estadificación correcta de la enfermedad, con implicaciones a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Ahora bien, la linfadenectomía aumenta el número de complicaciones asociadas a la cirugía, por lo que su indicación debe individualizarse. Actualmente las guías clínicas recomiendan calcular el riesgo de afectación linfática para tomar la decisión de realizar linfadenectomía

en el mismo procedimiento quirúrgico. En general se acepta que un riesgo > 5% en las guías de la EAU y > 2% en las guías NCCN de 2019 calculado en los nomogramas del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), las tablas de Partin o el nomograma de Briganti<sup>74</sup>.

### RADIOTERAPIA EXTERNA

La radioterapia externa es una opción de tratamiento para el cáncer de próstata con resultados oncológicos comparables a los de la cirugía radical. Actualmente no existe una indicación absoluta de radioterapia y aunque se han incluido factores como la extensión tumoral, el grado tumoral, el PSA, la edad y la comorbilidad del paciente<sup>75</sup> suele ser el paciente el que opta por una u otra alternativa.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es el método de referencia y se ayuda de las imágenes de TAC y/o RMN para calcular el volumen de tratamiento adecuado. La IMRT al controlar de manera individual cada uno de los segmentos de radiación permite distribuir y aumentar la dosis de forma homogénea, hasta un máximo de 86 Gy en el volumen diana respetando la dosis de tolerancia en los órganos de riesgo. La IMRT consigue un alto porcentaje de supervivencia sin recidiva del PSA a los 5 y 8 años en los pacientes de riesgo bajo (85 y 98%), riesgo intermedio (76 y 85%) y riesgo alto (72 y 70%)<sup>76,77</sup>.

Se ha demostrado una relación directamente proporcional entre la supervivencia libre de enfermedad y la dosis de radiación administrada existiendo un consenso en que se deben administrar dosis > 74 Gy para considerar un tratamiento “radical” desde el punto de vista oncológico<sup>78</sup>. En los pacientes con tumores de bajo riesgo no es necesaria la irradiación de los ganglios linfáticos regionales ni el bloqueo hormonal concomitante. Por otro lado en tumores de riesgo intermedio administran dosis de 76-80 Gy añadiendo 6 meses de tratamiento hormonal ya que aumenta en un 13% la supervivencia global<sup>79</sup>. En los pacientes de alto riesgo, el aumento de la dosis de radiación (78-80 Gy o superior)

resulta obligado para conseguir una mejor supervivencia libre de recidiva bioquímica. En estos pacientes también se recomienda el tratamiento hormonal durante un tiempo de 24-36 meses<sup>80</sup>. También resulta recomendable llevar a cabo la radiación profiláctica de los ganglios linfáticos.

La toxicidad global por radioterapia sucede en torno al 23% de los casos y comprende principalmente la toxicidad genitourinaria, la digestiva y el edema de los miembros inferiores. Viene determinada por la dosis de radiación administrada a los órganos adyacentes y su volumen. La toxicidad rectal incluye el dolor con la defecación, incontinencia fecal, hematoquecia, diarrea crónica y en raros casos, ulceración, perforación y aparición de fístulas rectales. La toxicidad urinaria tardía produce la aparición de la cistitis hemorrágica, la incontinencia, la contractura vesical y la estenosis uretral. Además en los pacientes sometidos a una resección transuretral de próstata es más frecuente la aparición de estenosis de uretra. La disfunción eréctil es menor en los pacientes que reciben RT que en los sometidos a cirugía<sup>81</sup>. No obstante, hay un incremento del riesgo de padecer tumores de recto y vejiga en los pacientes que son sometidos a RT por cáncer de próstata<sup>82</sup>.

## BRAQUITERAPIA

### Braquiterapia de baja tasa

La braquiterapia de baja tasa (LDR) se realiza mediante el implante de semillas radioactivas en la próstata. En general es una modalidad de tratamiento reservada para pacientes de riesgo bajo e intermedio que presenten un PSA < 10ng/ml, tumor ISUP 2 en menos del 33% de los cilindros, un volumen prostático < 50cc un pico de flujo miccional superior a 15 ml/s<sup>83</sup>. Los resultados publicados en series de casos con seguimiento hasta 10 años son de un 65-85% de tasa libre de recurrencia bioquímica en esta población. Actualmente no existe evidencia del uso de bloqueo hormonal adyuvante si se realiza tratamiento con LDR.

### Braquiterapia de alta tasa

La braquiterapia de alta tasa (HDR) permite administrar grandes dosis de radiación intraprostática en poco tiempo, además de modular la dosis recibida en diferentes zonas afectadas. Para ello se introducen por vía transperineal guiada con ecografía transrectal y el uso de una gradilla unas sondas que permiten llevar a cabo el tratamiento planificado. En una revisión sistemática de estudios no aleatorizados, el tratamiento de radioterapia externa combinado con HDR demostró ser superior a la radioterapia en monoterapia<sup>84</sup>. En cuanto a la posibilidad de realizar HDR en monoterapia la evidencia actual es escasa y en general se recomienda únicamente en tumores de riesgo bajo o intermedio y preferiblemente en centros con experiencia. El control de PSA a 5 años en estos casos es superior al 90% con una toxicidad grado 3 < 5%<sup>85</sup>.

### TRATAMIENTO FOCAL

Es habitual en el manejo de muchos tumores realizar un tratamiento únicamente confinado a la zona afectada por la enfermedad con el objetivo de preservar el órgano afectado así como intentar disminuir la morbilidad del tratamiento. En este sentido, en los últimos años y gracias a la tecnología disponible se han desarrollado diferentes tipos de energía para realizar tratamientos mínimamente invasivos sobre la próstata.

Actualmente existen opciones de tratamiento de glándula entera así como tratamiento focal de la lesión índice. Estas modalidades deben ser consideradas actualmente en el contexto de tratamiento experimental y ser ofrecidas a los pacientes preferiblemente dentro de un ensayo clínico. Las más popularizadas son la terapia de ultrasonidos de alta intensidad (HIFU), la crioterapia, la electroporación irreversible (IRE), la terapia fotodinámica (PDT) y la ablación con láser.

En general es una modalidad de tratamiento reservada para tumores cT1a-cT2a, que presenten una lesión visible en la RMNp y con ISUP 1 o ISUP 2 con una expectativa de vida

> 10 años<sup>86</sup>. La forma más habitual de medir la eficacia oncológica del tratamiento es mediante la realización de biopsia a los 12-24 meses del tratamiento. En una revisión sistemática publicada recientemente se ha observado que alrededor del 65-87% de los pacientes presentaban biopsias prostáticas negativas al año de tratamiento<sup>87,88</sup>. Los resultados funcionales de las series publicadas sugieren que el tratamiento focal tiene un menor impacto en la pérdida de la función eréctil o la continencia de orina siendo estas una de los factores más atractivos a la hora de considerar estas terapias.

*Tabla 8. Opciones de manejo en el cáncer de próstata localizado en función de los grupos de riesgo en pacientes con más de 10 años de expectativa de vida.*

	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
Vigilancia Activa	Sí	Sí (Gleason 4 < 10% y PSA < 10)	NO
Prostatectomía Radical	Sí	Sí	Sí
Linfadenectomía	No	Sí (>5% afectación)	Sí
Radioterapia	Sí	Sí	Sí
-Tto Hormonal	-No	-Sí (4-6 meses)	-Sí (2-3 años)
-HDR	-No	-No	-Sí (adyuvante)
Braquiterapia baja tasa (<50cc)	Sí	Sí con PSA < 10ng/ml	No
Braquiterapia alta tasa (<50cc)	Sí	Sí con PSA < 10ng/ml	No
Tratamiento focal	Sí (experimental)	Sí (experimental)	No

## SEGUIMIENTO Y RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

En el cáncer de próstata, al igual que en otros tumores, es necesario realizar un control estrecho de los pacientes para determinar los resultados oncológicos de los tratamientos realizados así como para detectar de manera precoz la presencia de una recidiva que se beneficie de un manejo adecuado. Al contrario que en otras patologías, en la próstata, disponemos de un marcador sérico de alta sensibilidad para la detección de recidiva, el PSA. La medición de PSA tras realizar un tratamiento con intención curativa es la herramienta que se utiliza para monitorizar la evolución de la enfermedad. La evidencia de su alta sensibilidad, se demuestra porque en varios estudios la elevación de las cifras de PSA por encima de un valor determinado, predice el desarrollo de metástasis y muerte por cáncer de próstata con una media de 7 y 15 años respectivamente<sup>89,90</sup>.

La cifra de PSA que se alcanza depende del tratamiento primario. Actualmente la cirugía radical es el único abordaje que tiene como criterio de calidad disminuir completamente las cifras de PSA en las primeras 6 semanas<sup>91</sup>. Por el contrario, la radioterapia produce un descenso progresivo hasta alcanzar una cifra mínima o nadir de PSA. Es este valor nadir el que se utiliza como referencia para sospechar la recidiva tumoral en un paciente sometido a radioterapia o braquiterapia. En el caso del tratamiento focal, no hay una cifra de PSA definida previamente y en el seguimiento, tanto en el tratamiento de glándula entera y aún con más importancia en el tratamiento focal, el éxito terapéutico necesita confirmación histológica mediante biopsia prostática.

### RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

La recidiva bioquímica (RB) debe incluir en su definición dos conceptos fundamentales: por un lado evaluar el éxito o fracaso de la cirugía y por otro ayudar a seleccionar los pacientes que se benefician de una segunda línea de tratamiento. Uno de

los primeros trabajos en abordar este problema intentó determinar el punto de PSA a partir del cual los pacientes tenían un mayor riesgo de progresar a nivel clínico y radiológico y por lo tanto mayor riesgo de fallecer como consecuencia del cáncer de próstata<sup>92</sup>. El trabajo es un análisis retrospectivo de una serie de 2.782 pacientes sometidos a cirugía radical en los años 90. A pesar de las limitaciones propias de este tipo de estudios, se observó que los pacientes con un PSA > 0,2 ng/ml tenían un riesgo de progresión a 3 años del 49% y si el PSA era de 0,4 ng/ml, este riesgo incrementó hasta el 72%. En otro estudio retrospectivo se estableció que el punto óptimo para definir la recidiva bioquímica debía ser 0,2 ng/ml ya que a partir de esa cifra el 100% de los pacientes presentaban aumento de las cifras de PSA a los 3 años<sup>93</sup>.

El desarrollo de metástasis es el principal factor de supervivencia en los pacientes con recidiva por cáncer de próstata, actualmente no tiene tratamiento curativo y antecede en aproximadamente 5-8 años a la muerte por cáncer de próstata. Además se sabe que muchas elevaciones de PSA tras la cirugía son secundarias a la presencia de glándulas benignas. Con este concepto, el grupo de Stephenson<sup>94</sup> analizó el impacto de 10 definiciones distintas de recidiva bioquímica estableciendo que el punto de corte de 0,4 ng/ml se relacionaba mejor con la progresión a metástasis, siendo este valor independiente del estadio patológico, del score de Gleason y de los niveles de PSA.

En su última versión, las guías clínicas de la EAU, la AUA y la NCCN establecen un punto de corte para definir la recidiva bioquímica en un aumento por encima de 0,2 ng/ml en dos determinaciones consecutivas, separadas al menos una semana en pacientes sometidos a prostatectomía radical<sup>30,55</sup>.

## PRONÓSTICO DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA

En el momento en que existe evidencia de recidiva bioquímica, uno de los mayores retos desde el punto de vista oncológico, es conocer la historia natural de la misma. Aunque la recidiva bioquímica precede el desarrollo de metástasis, es muy importante informar a los

pacientes de que el aumento de PSA puede no estar relacionado con el desarrollo de metástasis y muerte por cáncer de próstata. En primer lugar, las guías clínicas recomiendan evaluar si se trata de una recurrencia local, o si por el contrario es posible que exista afectación a distancia. Además, el nivel de PSA depende del tratamiento primario, y en el caso de la prostatectomía radical, parece que un nivel de PSA de 0,4 ng/ml es el valor que mejor predice el desarrollo de metástasis<sup>92,94</sup>.

En una revisión sistemática publicada por la EAU<sup>95</sup>, se analizaron varios estudios, con el objetivo de conocer la relación de recidiva bioquímica con el pronóstico oncológico y definir las variables clínicas y de anatomía patológica relacionada con el mismo. Con esta información, este mismo grupo propuso clasificar a los pacientes en dos grupos pronósticos una vez se constata la recidiva bioquímica<sup>96</sup>. Por un lado, en los pacientes después de cirugía, se define un grupo de bajo riesgo con un tiempo de duplicación de PSA > 1 año e ISUP < 4 en la prostatectomía radical en los que existe un 99,7% libre de metástasis a los 5 años. El resto de los pacientes, es decir aquellos con un tiempo de duplicación de PSA < 1 año o ISUP 4-5 en la prostatectomía, se consideran de alto riesgo y presentan un riesgo de estar libre de metástasis a 5 años del 86,7%.

En esta revisión sistemática, los factores relacionados con el pronóstico en los pacientes con recidiva bioquímica fueron los siguientes:

- Mortalidad cáncer específica: ISUP elevado en la pieza de prostatectomía, recidiva bioquímica precoz y tiempo de duplicación de PSA corto.
- Mortalidad global: ISUP elevado en la pieza de prostatectomía, recidiva bioquímica precoz y tiempo de duplicación de PSA corto.
- Desarrollo de metástasis: márgenes positivos, ISUP elevado en la pieza de prostatectomía radical, pT elevado, PSA previo a la radioterapia de rescate elevado y tiempo de duplicación de PSA corto.



## SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

Actualmente el seguimiento del cáncer de próstata tras tratamiento curativo no tiene un esquema homogéneo claramente definido en las guías de práctica clínica habitual. Las guías de la asociación europea de urología constituyen la principal guía en el manejo y seguimiento de los pacientes en nuestro entorno. En la última versión del año 2020 no existen cambios respecto al seguimiento. Recomiendan realizar un PSA a los 3 meses de la cirugía, otro a los 6 meses, posteriormente al año de la intervención. Durante el segundo y tercer año recomiendan controles cada 6 meses y a partir de ese momento cada año. No está definido un seguimiento ajustado al riesgo ni cuándo se debe detener éste. El nivel de recomendación de este esquema es “fuerte” de acuerdo con esta versión de la guía aunque con un nivel de evidencia de 3.

En las guías clínicas publicadas por la asociación americana de urología, en su página web se puede leer “se recomienda el seguimiento mediante determinación de PSA en los pacientes durante 10 años, con una frecuencia determinada por el riesgo de recidiva local y las preferencias del paciente. El seguimiento después de los 10 años se puede considerar en los pacientes con alto riesgo y expectativa de vida elevada”. Sin embargo no definen tampoco un esquema de seguimiento concreto en función del “riesgo de recidiva local” ni especifican cuáles son las variables que definen el “alto riesgo de recidiva”.

Por otro lado, las guías de la NCCN<sup>30</sup> recomiendan emplear nomogramas tras la prostatectomía radical para determinar el riesgo de recidiva bioquímica y así realizar recomendaciones sobre la administración de radioterapia adyuvante. Respecto al seguimiento después de tratamiento, en el algoritmo que presentan recomiendan seguimiento cada 6-12 meses durante 5 años y señalan a pie de página que en pacientes de alto riesgo puede ser necesario hacer seguimiento cada 3 meses.

Tabla 9. Comparación de los esquemas de seguimiento más utilizados. HGUGM = Hospital General Universitario Gregorio Marañón

	EAU	NCCN	HGUGM	AUA
<b>Tiempo (años)</b>				
1	3-6-12 meses	6 y 12 meses*	1-3-6-12	No esquema de seguimiento, ajustado al riesgo
2	6 y 12 meses	6 y 12 meses*	meses	
3	6 y 12 meses	6 y 12 meses*	6 y 12 meses	
4	12 meses	6 y 12 meses*	6 y 12 meses	
5	12 meses	6 y 12 meses*	6 y 12 meses	
			6 y 12 meses	
<b>Dejar seguimiento</b>	No	No	No	10 años
<b>Total de consultas por paciente en los 10 primeros años</b>	9-10	10-16	12	Variable

\*En las guías NCCN recomiendan seguimiento trimestral en pacientes de alto riesgo

Por lo tanto, las guías clínicas de mayor difusión en la comunidad urológica proponen un seguimiento en el cáncer de próstata homogéneo, sin tener en cuenta el riesgo individual del paciente. La guía clínica de la EAU es quizá la más concreta en cuanto al esquema de seguimiento, recomendando en todos los pacientes hacer determinaciones frecuentes los 3 primeros años y aumentando este periodo de seguimiento a partir de entonces. Tampoco existe una recomendación clara en cuanto al tiempo de seguimiento, si bien queda a criterio médico determinar si el paciente tiene algún beneficio adicional.

Por lo tanto, parece que hay suficiente evidencia científica para afirmar que existe un amplio espectro de pacientes en cuanto a la probabilidad de desarrollo de recidiva bioquímica, desarrollo de metástasis y muerte por cáncer de próstata. Además, no todos los pacientes que desarrollan recidiva bioquímica tienen el mismo pronóstico, siendo este

peor en los pacientes con características más agresivas en la pieza de prostatectomía radical.

Por otro lado, los protocolos de seguimiento de las diferentes sociedades científicas no establecen un protocolo ajustado a esta realidad. Si bien en algunas de ellas se recomienda un seguimiento más estrecho en los pacientes de alto riesgo, no queda establecido la periodicidad de este seguimiento ni se define el perfil de paciente que más se beneficia. Es razonable pensar que, los pacientes de bajo riesgo, además de tener un menor riesgo de recidiva, cuando la tienen es poco probable que se relacione con un peor pronóstico a corto o medio plazo. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo, la detección precoz de la recidiva bioquímica puede tener implicaciones importantes en el manejo y pronóstico de la enfermedad. Creemos que es importante diferenciar el seguimiento de los pacientes sometidos a prostatectomía radical.



# HIPOTESIS Y OBJETIVOS



## HIPOTESIS

Entre el 20-40% de los pacientes tratados con prostatectomía radical presentarán una recidiva bioquímica en los 10 años siguientes a la cirugía. El tratamiento estándar de la recurrencia, es la radioterapia de rescate con una efectividad cercana al 70-80%. Dicha respuesta, depende de varios factores, siendo el PSA en el momento de la administración de la radioterapia de rescate uno de los más importantes, ya que, cuanto menor sea el valor de PSA, mayor será su efectividad. Por lo tanto, la detección precoz de la recidiva bioquímica, será fundamental en la tasa de respuesta al tratamiento de rescate.

Los esquemas de seguimiento post-prostatectomía que existen en la actualidad no tienen en cuenta el riesgo de recidiva de cada paciente. Esta práctica puede derivar en un seguimiento excesivo en pacientes con baja probabilidad de recurrencia, mientras que otros pacientes con mayor riesgo pueden ser diagnosticados tardíamente, disminuyendo la efectividad de la radioterapia de rescate.

La hipótesis de investigación que se plantea en esta Tesis Doctoral sería la creación de un esquema de seguimiento ajustado al riesgo de recidiva. Se pretende que dicho esquema de seguimiento permita identificar de forma precoz a los pacientes con más riesgo de recidiva sin que ello suponga una sobrecarga asistencial importante respecto al esquema de seguimiento que se realiza en la actualidad.

## OBJETIVO PRINCIPAL

Elaborar un esquema de seguimiento en los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical ajustado al riesgo de recidiva bioquímica.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificación de los factores de riesgo relacionado con la recidiva bioquímica.
- Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo de recidiva bioquímica.



# MATERIAL Y METODO



## PERIODO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se ha realizado un análisis retrospectivo de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) desde los años 1996 hasta el 2015.

## OBTENCIÓN DE LOS DATOS

Utilización de la base de datos de prostatectomías radicales realizadas por el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se analizaron los pacientes con cáncer de próstata sin afectación ganglionar, confirmado en la pieza de prostatectomía radical, respuesta bioquímica tras el tratamiento ( $\text{PSA} < 0,2 \text{ ng/ml}$ ) y un seguimiento mínimo de 12 meses. Se excluyeron del análisis los pacientes con menos de 12 meses de seguimiento, afectación tumoral linfática en la linfadenectomía, persistencia bioquímica después de la prostatectomía radical y aquellos que recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía. La última actualización de la base de datos se terminó en diciembre de 2017.

## DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN TUMORAL

En todos los pacientes se realizó el diagnóstico mediante biopsia transrectal guiada por ecografía. El estudio de extensión tumoral, se realizó en función de las recomendaciones de las guías clínicas de la EAU al uso en el momento del diagnóstico.

## TRATAMIENTOS APLICADOS

Las prostatectomías radicales se realizaron tanto por vía abierta como por vía laparoscópica en función del año de tratamiento. La indicación de la linfadenectomía en el momento de la cirugía se ajustó a las recomendaciones de la literatura y de las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología al uso durante los años que incluye el estudio. Las piezas de prostatectomía se procesaron según el procedimiento habitual establecido por el Servicio de Anatomía Patológica del HGUGM.

## SEGUIMIENTO REALIZADO

A todos los pacientes se les realizó como mínimo una determinación de PSA a los 3 meses, semestral hasta el 5º año y anual a partir de entonces siempre que no presentaran recidiva. En caso de recidiva el seguimiento se adaptó en función de la respuesta al tratamiento de rescate.

## CRITERIOS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

El criterio de recidiva bioquímica fue la elevación del PSA por encima de 0,4 ng/ml.

## ESQUEMA DEL ESTUDIO

1. Identificación de los factores de riesgo de recidiva bioquímica mediante la realización de un análisis univariante y multivariante.
2. Definición de grupos de riesgo de recidiva mediante la elaboración de un árbol de decisión basado en las variables estadísticamente significativas del estudio multivariante.
3. Análisis de Kaplan-Meier para establecer el riesgo de recidiva bioquímica de cada uno de los grupos de riesgo definidos por el árbol de decisión.

4. Definición y ajuste de los grupos de seguimiento en base a los resultados obtenidos en cuanto al riesgo de recidiva de cada uno de los grupos de riesgo en los dos primeros años.
5. Aplicación del test CAPRA-S a los grupos de seguimiento definidos
6. Elaboración y propuesta de un esquema de seguimiento ajustado al riesgo de recidiva bioquímica en los grupos de seguimiento previamente definidos

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables para su estudio.

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Edad en años (fecha de cirugía – fecha de nacimiento)

### VARIABLES AL DIAGNÓSTICO

Nivel de PSA en sangre (ng/ml.)

Score de Gleason (patrón 1º + patrón 2º) en la biopsia de próstata.

Estadio local (cT) al tacto rectal.

Grupo de riesgo de D'Amico:

- Bajo:  $PSA \leq 10$  ng/ml + estadio clínico  $\leq cT2a$  + Score de Gleason  $\leq 6$
- Intermedio:  $PSA 10-20$  ng/ml o estadio clínico =  $cT2b$  + Score de Gleason 7.
- Alto:  $PSA > 20$  ng/ml o estadio clínico  $cT2c$  o Score de Gleason  $\geq 8$ .

### VARIABLES QUIRÚRGICAS

Fecha de cirugía.

Tipo de abordaje realizado: Abierta / Laparoscópica.

Realización de linfadenectomía: Si / No.

### VARIABLES ANATOMO-PATOLÓGICAS DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA

Score de Gleason (patrón 1º + patrón 2º).

Grado ISUP

Invasión capsular: Si/ No.

Afectación del margen quirúrgico de resección: Si / No.

Invasión perinerual: Si / No.

Estadio local patológico (pT) TNM de 2009:

- pT2a – afectación de menos de la mitad de un lóbulo prostático.
- pT2b - afectación de más de la mitad de un lóbulo prostático.
- pT2c – afectación de ambos lóbulos prostáticos.
- pT3a – afectación extracapsular.
- pT3b – afectación de las vesículas seminales.

Estadio local patológico (pT) TNM de 2017:

- pT2 – tumor órgano-confinado.
- pT3a – tumor con extensión extraprostática.
- pT3b – tumor que invade las vesículas seminales.
- pT4 – tumor que invade estructuras adyacentes distintas de las VVSS: esfínter, vejiga, recto, músculos elevadores.

Estadio ganglionar patológico:

- Nx – no linfadenectomía.
- N0 – no afectación ganglionar en la linfadenectomía.
- N+ - afectación ganglionar en la linfadenectomía.

#### VARIABLES RECOGIDAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

PSA a los 3 meses de la prostatectomía.

Recidiva bioquímica (Si / No).

Fecha de la recidiva:

Tratamiento de la recidiva: Abstención / Radioterapia con o sin hormonoterapia /

Hormonoterapia.

PSA al final del seguimiento.

Fecha de la última revisión.

Situación del paciente en la última revisión:

- Vivo sin enfermedad: paciente con PSA < 0,4 ng/ml después de prostatectomía radical sin o con tratamiento de rescate con intención curativa (radioterapia con o sin hormonoterapia).
- Vivo con recidiva bioquímica: paciente que después de tratamiento de radioterapia de rescate no alcanza un PSA < 0,4 ng/ml, paciente tratado con hormonoterapia o con abstención terapéutica.
- Vivo con metástasis.
- Muerto sin cáncer de próstata.
- Muerto con cáncer de próstata.

Causas de la muerte:

- Cáncer de próstata
- Cardiovascular.
- Segundo tumor

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los valores cuantitativos se realizó mediante los estadísticos descriptivos de la media, la desviación típica, e intervalo de confianza para la media. Dado que es posible que las distribuciones de los datos no sigan una distribución Gaussiana, se indican también otros estadísticos robustos como la mediana, y el rango intercuartílico, así como los valores máximo y mínimo.

Las distribuciones de variables categóricas se han descrito por medio de frecuencias absolutas y porcentuales de la distribución.

La descripción gráfica de las variables categóricas se hizo por medio de gráficos de cajas y bigotes (Gráficos de Box and Whiskers), indicándose la información que se muestra en la figura 9 y por medio de gráficos de barras y tartas.

Para testear la normalidad de las distribuciones muestras de menos de 30, se utilizó el test de Shapiro-Wilk, utilizando en otro caso el test de Kolmogorov-Smirnof.

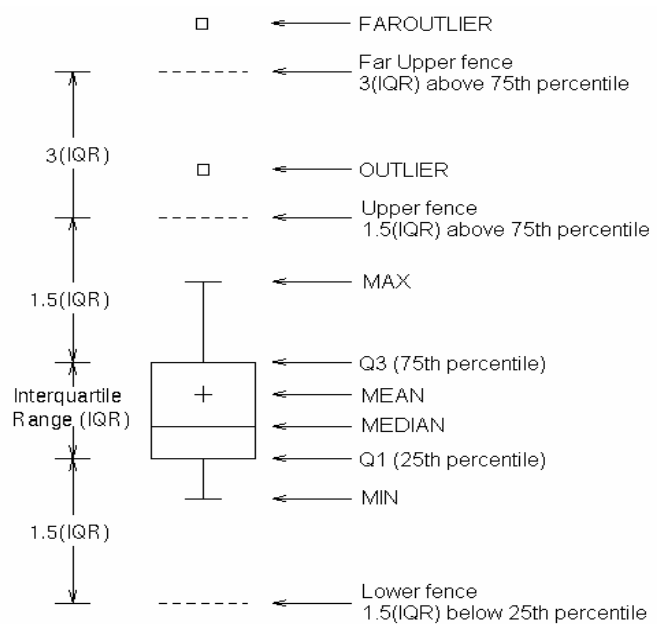


Figura 9. Representación de gráficos de Box y Whiskers

Para detectar relaciones estadísticamente significativas entre las categóricas, se utilizó el chi-cuadrado y el test exacto de Fisher cuando no se cumple la hipótesis de utilización del contraste chi-cuadrado (80% de las celdas deberían tener una frecuencia esperada  $> 5$ ).

Para testear diferencias estadísticamente significativas en variables continuas de escala, razón o intervalo, se aplicó el test de la t de Student, utilizándose el test de Kruskal-Wallis en el caso de no cumplirse los supuestos para su aplicación. En el caso de análisis de evolución del tipo 'pre-post' se empleó el test de McNemar.

## ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX

En muchos estudios quirúrgicos, y especialmente los relacionados con el cáncer, la variable principal que se quiere valorar es el tiempo que transcurre hasta un suceso. Cuando el suceso a evaluar ocurre en todos los pacientes, entonces disponemos de varias técnicas



estadísticas que pueden aplicarse. Sin embargo, lo más habitual es que el suceso en cuestión (la defunción, la recidiva, la progresión) no se presente en todos los individuos. Cada paciente es seguido durante un determinado período y en los que se recoge el intervalo que transcurre entre el hecho inicial y el hecho final, o hasta que acaba el seguimiento.

En nuestro trabajo hemos evaluado la estimación de la probabilidad de tiempo libre de recidiva bioquímica mediante el método del producto límite de Kaplan-Meier<sup>97</sup>. Este método se basa en las probabilidades condicionadas y estima la probabilidad de estar libre de un evento (en este caso, recidiva bioquímica) por encima de un tiempo  $t$ . El tiempo de seguimiento se define como el intervalo entre el inicio (fecha de la cirugía) y la fecha del evento de interés o hasta el último control si el paciente está libre. Posteriormente, se realizó la prueba del rango logarítmico (log-rank), comparando de forma univariante las curvas y evaluando así el efecto de cada uno de los factores pronósticos sobre los tiempos libres de recidiva. Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante, se analizaron mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de fracaso o muerte de un paciente, con los factores de riesgo seleccionados. También se llama modelo de riesgos proporcionales, ya que la relación de riesgos entre dos pacientes en distintas condiciones permanece constante en el tiempo

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis de regresión múltiple, las pruebas y test estadísticos que utilizamos para conocer la asociación entre una variable dependiente y las variables explicativas son similares a los empleados en el análisis de regresión simple. La diferencia fundamental consiste en que en el análisis univariante al contar sólo con la relación de un par de variables, el resultado se obtiene en un solo paso mientras que en el análisis multivariante el cálculo de los estadísticos, pruebas y análisis varía a medida que vamos introduciendo y/o retirando variables independientes del modelo.

Una de las formas de que disponemos para realizar el análisis de regresión múltiple es a través de la selección “paso a paso” o step-wise de las variables<sup>98</sup>. El objetivo es conocer qué variable o conjunto de variables independientes explican más y mejor la variable dependiente. El proceso consiste en que en cada uno de los pasos se incluye aquella variable que cumple con los criterios de entrada, además una vez dentro en cada paso se evalúa si alguna de las variables del modelo cumplen criterios de salida y por último en cada paso se valora la bondad de ajuste de los datos al modelo de regresión lineal y se calculan los parámetros del modelo verificado paso a paso.

El proceso se inicia sin ninguna variable independiente en la ecuación de regresión y el proceso concluye cuando no queda ninguna variable fuera de la ecuación que satisfaga el criterio de selección (garantiza que las variables seleccionadas son significativas) y/o el criterio de eliminación (garantizar que una variable seleccionada no es redundante).

### ÁRBOL DE DECISIÓN

Los árboles de decisión son una herramienta muy utilizada en el manejo de grandes cantidades de datos (big data)<sup>99</sup>. Este método, se utiliza para mejorar la descripción de los datos, predecir, estimar y mejorar la interpretación gráfica de una variable dependiente en un grupo de datos<sup>100</sup>.

Los árboles de decisión se construyen de una manera similar. Todos se inician de un nodo principal que contiene todo el conjunto de los datos. Desde este nodo principal, a través de las *ramas* del árbol, aparecen los niveles intermedios. Cada nivel intermedio está definido por una única variable, generando así grupos mutuamente excluyentes. El árbol elabora los niveles intermedios hasta que no es posible distribuir a los pacientes con diferencias estadísticamente significativas en torno a las variables disponibles, este último nivel se llama nodo terminal. Generalmente la interpretación del árbol de decisión puede realizarse de manera gráfica, mediante el árbol, o bien como un modelo de distribución

jerárquico. De hecho, desde un punto de vista conceptual, el árbol de decisión es un modelo de distribución jerárquico determinado por unas reglas previamente definidas.

Con el objetivo de agrupar pacientes de una forma homogénea y definir grupos con un riesgo similar de desarrollar de recidiva bioquímica, se elaboró un árbol de decisión, utilizando las variables obtenidas en el análisis multivariante como variables independientes y el desarrollo de recidiva bioquímica como variable dependiente. El estadístico utilizado en los árboles de decisión viene representado por LogWorth (equivalente a  $-\log$  del p-valor), que es significativo si es  $> 2$ . El árbol de decisión, distribuye a los pacientes en diferentes niveles, utilizando para cada nivel la variable con el LogWorth más elevado, es decir, la variable que mejor predice la recidiva bioquímica para los pacientes de ese nivel. La homogeneidad del nodo viene determinada por el coeficiente Gini (expresado como  $G^2$ ) que cuanto más cercano es al 0, indica mayor homogeneidad. Cuando no es posible alcanzar diferencias significativas se alcanza el nodo terminal. Los nodos terminales están por lo tanto, definidos por la presencia de las variables presentes de los nodos intermedios previos.

Una vez definidos los grupos de riesgo de recidiva con el árbol de decisión, se realizó un análisis de Kaplan-Meier para calcular el tiempo libre de recidiva bioquímica de cada uno de estos grupos. Dado que la mayor proporción de los episodios de recidiva bioquímica tienen lugar en los primeros años después del tratamiento, se realizó también un árbol de decisión, con la misma metodología empleada anteriormente, para conocer la distribución de los grupos de riesgo en cuanto a la recidiva bioquímica en los primeros 12 y 24 meses.

## GRUPOS Y ESQUEMA DE SEGUIMIENTO

### GRUPOS DE SEGUIMIENTO

Una de las principales limitaciones de los árboles de decisión, es la poca capacidad que tienen para discriminar grupos de datos con poca representación. Si una variable está infrarrepresentada (N bajo) en un nodo terminal, es posible que el árbol no sea capaz de establecer diferencias significativas con otras variables relacionadas con el desarrollo de recidiva bioquímica. Esto puede dar lugar a que un grupo de riesgo de recidiva “bajo” contenga en su definición variables, que si están presentes, impliquen un riesgo mayor de recidiva.

La seguridad del paciente es un principio fundamental y debe evitarse incluir a pacientes de riesgo elevado de recidiva en esquemas con un seguimiento menos intensivo. Es por ello, que en cada grupo se analizó la distribución de las variables del estudio multivariante no incluidas en la propia definición del grupo. Si la variable de riesgo estaba presente en menos del 5% de la población del grupo, se decidió con un criterio de seguridad, que dichos pacientes serían incluidos en el grupo de seguimiento inmediatamente superior. Con estos ajustes, se definen los grupos de seguimiento del cáncer de próstata. Para comprobar la relación de estos grupos con la recidiva bioquímica, se realizó un análisis de regresión de Cox. Si algún paciente no tenía la información necesaria para poder ser incluido en alguno de estos grupos de seguimiento, se decidió excluirlo del análisis para evitar factores de confusión.

### VALIDACIÓN

Uno de los grupos que más experiencia tiene en el desarrollo de herramientas que ayuden a predecir el riesgo de recidiva bioquímica es el de la Universidad de California, San Francisco (UCSF). En el año 2005<sup>101</sup> publicaron los resultados del UCSF-CAPRA score, una

escala del 0-10 definida con el resultado del análisis multivariante y Kaplan-Meier de variables obtenidas antes de la prostatectomía radical. Esta escala predecía el riesgo de desarrollar recidiva bioquímica tras la cirugía en una serie de 215 pacientes. El mismo grupo, en el año 2011, realizó el mismo trabajo para predecir la recidiva bioquímica y muerte por cáncer de próstata utilizando la base de datos de cáncer de próstata CaPSURE™ con 5507 pacientes, analizando esta vez, las variables obtenidas después de la cirugía radical<sup>102</sup>. En este trabajo, se definió el CAPRA-S (post-cirugía) con una escala entre 0-12 puntos. Tras realizar un análisis de Kaplan-Meier, se establecieron 3 grupos con riesgo de recidiva: CAPRA-S 0-2, CAPRA-S 3-5, CAPRA-S > 5 con diferencias estadísticamente significativas. La validación interna de este trabajo, medida con el índice de concordancia, fue de 0,77.

Recientemente, el CAPRA-S ha demostrado su utilidad para predecir el riesgo de recidiva bioquímica en pacientes tras prostatectomía radical, ya que ha sido validado externamente en un estudio multi-institucional con un índice de concordancia de 0,73<sup>103</sup>. Es por eso, que como una medida de confirmación de la validez de nuestros datos, se decidió analizar cuál era puntuación CAPRA-S en los grupos de seguimiento obtenidos.

## ESQUEMA DE SEGUIMIENTO

Un esquema de seguimiento tiene como objetivo ofrecer una monitorización definida en el tiempo, de los pacientes después de un tratamiento. En el caso de tratamiento del cáncer, el esquema de seguimiento tiene que estar ajustado al tipo de cáncer, la probabilidad de recidiva del mismo, el tipo de tratamiento y la salud global del paciente. En general, la mayor parte de los esquemas de tratamiento suelen ser cada 3-4 meses durante los primeros años y posteriormente anuales y suelen incluir pruebas como análisis de sangre o técnicas de imagen.

El esquema de seguimiento, debe perseguir 3 objetivos:

1. Evitar el seguimiento en pacientes que no se benefician del mismo.

2. Identificar precozmente los pacientes de mayor riesgo
3. Mejorar el manejo de la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical

En el caso del cáncer de próstata, se trata de uno de los tumores con mayor número de supervivientes<sup>7</sup>. Es importante, dada la magnitud de esta enfermedad, controlar adecuadamente el número de visitas que se realizan. En este sentido, conociendo que los costes en materia de sanidad aumentan de manera progresiva, hemos diseñado un esquema de seguimiento que evite incrementar en un 20% el número de consultas que se realizan de manera actual de acuerdo con las guías de la EAU (al menos 10 consultas en los primeros 5 años). Esto se debe fundamentalmente a que en la práctica clínica habitual se realiza un mayor número de visitas para controlar las secuelas derivadas del tratamiento, además de el resultado oncológico.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el empleo del software informático SAS v9.4 © by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA junto con JMP ®.

## CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

La información recogida para el estudio será tratada siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 03/2018 de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantías digitales (así como en su reglamentación posterior), el RGCDL-D 2016/679 y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

# RESULTADOS

---

## RESULTADOS

---



## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

### POBLACIÓN DEL ESTUDIO

En el periodo comprendido entre 1996 y 2015 se intervinieron 1125 pacientes mediante prostatectomía radical por cáncer de próstata. Se excluyeron los pacientes con menos de 12 de meses de seguimiento, los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, aquellos con persistencia de PSA tras la cirugía y los pacientes con afectación ganglionar en la linfadenectomía (Tabla 10). Dado que varios de estos pacientes presentan más de un criterio de exclusión simultáneamente, se analizaron un total de 1068 pacientes.

*Tabla 10. Distribución de los pacientes excluidos del análisis*

Causa de la exclusión	Número de casos
Persistencia bioquímica	4
Seguimiento inferior a 12 meses	35
Tratamiento adyuvante	12
Afectación linfática (pN+)	8
Ausencia de tumor (pT0)	2

### VARIABLES PERIOPERATORIAS

La edad media de la población fue de 63,2 años (IC 95% 62,8-63,5). El número de cirugías distribuidas por quinquenios se puede observar en la Figura 10A. El rango de cirugías analizado por quinquenios fue de 211 y 352 pacientes. En cuanto a la vía de abordaje, 898 pacientes fueron intervenidos mediante prostatectomía radical y 170 mediante prostatectomía radical laparoscópica. Tal y como se aprecia en la Figura 10B y C la mayor parte de los procedimientos laparoscópicos fueron realizados en el periodo 2011-

---

## RESULTADOS

---

2015 donde superan a los procedimientos abiertos. En total se obtuvieron datos respecto a la disfunción eréctil en 850 pacientes (79,5%). De estos pacientes el 30,3% de los pacientes referían disfunción eréctil antes de la cirugía.

La media de PSA al diagnóstico de los pacientes intervenidos fue de 8,9 ng/ml (IC95% 8,5-9,3). En cuanto a la distribución de los valores de PSA un 74,2% de pacientes fueron diagnosticados con PSA menor o igual que 10, un 21.73% con PSA entre 10 y 20, y el 4.08% restante, con un PSA superior a 20 ng/ml (Figura 11A y B).

En cuanto a los grupos de riesgo y el valor de Gleason de la biopsia transrectal el 57,3% de los pacientes fueron clasificados como Gleason 3+3 (ISUP 1), el 24% como Gleason 3+4 (ISUP 2), el 7,97 % como Gleason 4+3 (ISUP 3), el 7,69% como Gleason 8 (ISUP 4) y el 3% como Gleason 9 o 10 (ISUP 5). Por lo tanto los grupos de riesgo de D'Amico, que incluyen datos de PSA, el estadio clínico y el Gleason de la biopsia están representados en la Figura 12. En total el 63,7% de los pacientes de nuestra serie fue diagnosticado con un estadio clínico cT1c, es decir con tacto rectal negativo en la exploración física.

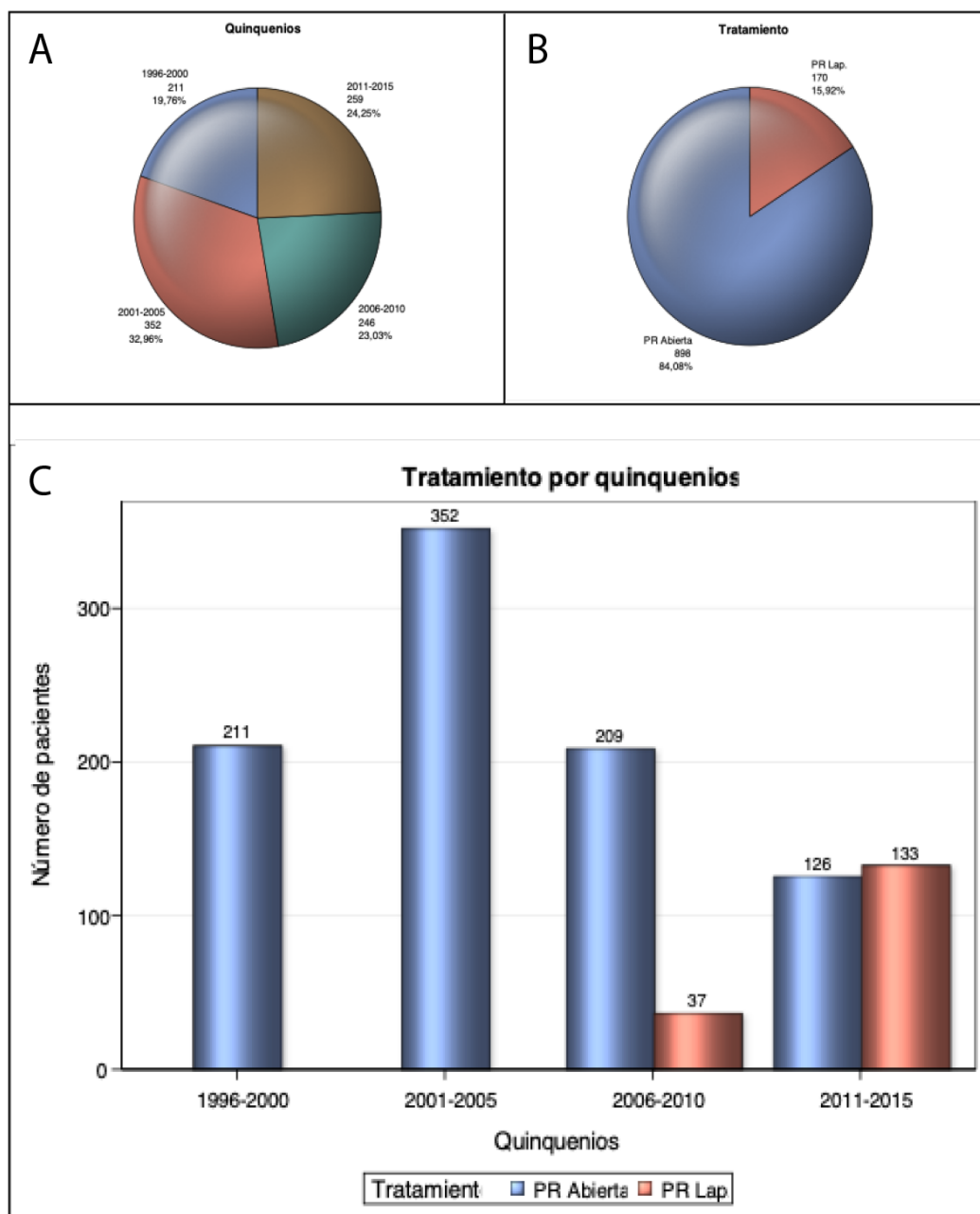


Figura 10. Distribución quinquenal del número de cirugías realizadas entre el periodo de 1996 y 2015 (A) así como el tipo de abordaje realizado (B). En la figura se muestra la distribución de la cirugía abierta y laparoscópica a lo largo de los años.

## RESULTADOS

Distribución de las cifras de PSA previas a la cirugía

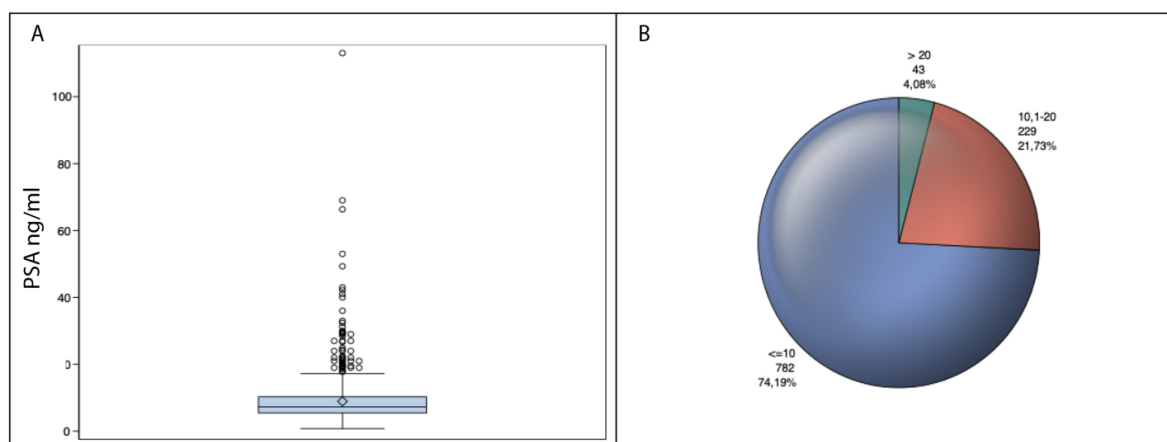


Figura 11. Representación gráfica de los valores de PSA preoperatorios (A) así como la distribución en los grupos anteriormente mencionados (<10 ng/ml, entre 10-20 ng/ml y >20ng/ml) (B).

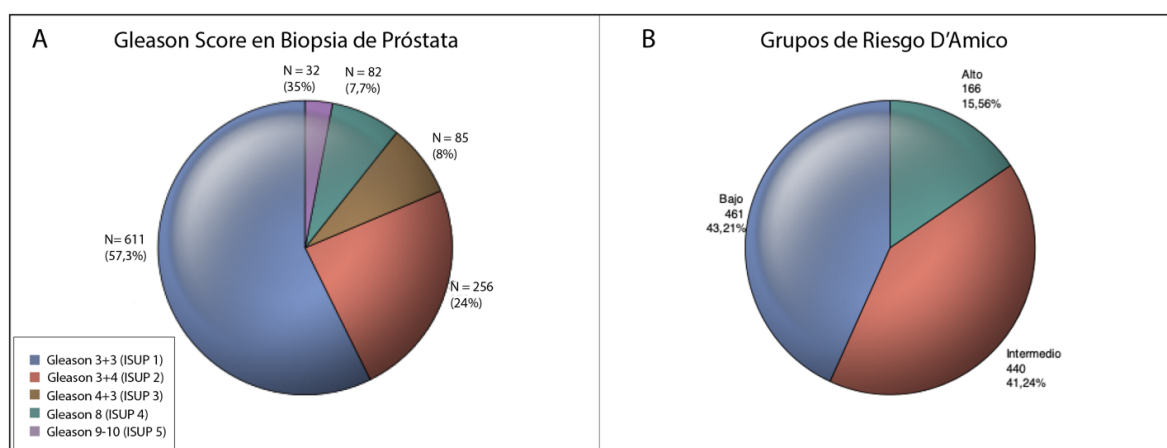


Figura 12. Distribución Gleason (ISUP) de la biopsia (A) y grupos de riesgos establecidos por D'Amico (B).

## RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y FUNCIONALES

### RESULTADOS DE LA PIEZA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

La pieza quirúrgica de la prostatectomía radical fue analizada según la técnica habitual por el servicio de anatomía patológica del Hospital General Universitario Gregorio

Marañón. La distribución por grado de diferenciación Gleason fue de 27,5% de especímenes clasificados como Gleason 3+3=6 (ISUP 1), 36,1% Gleason 3+4=7 (ISUP 2), 16,3% Gleason 4+3=7 (ISUP 3), 10,9% Gleason 8 (ISUP 4) y 9,2% Gleason 9 ó 10 (ISUP 5) tal y como se muestra en la Figura 13A.

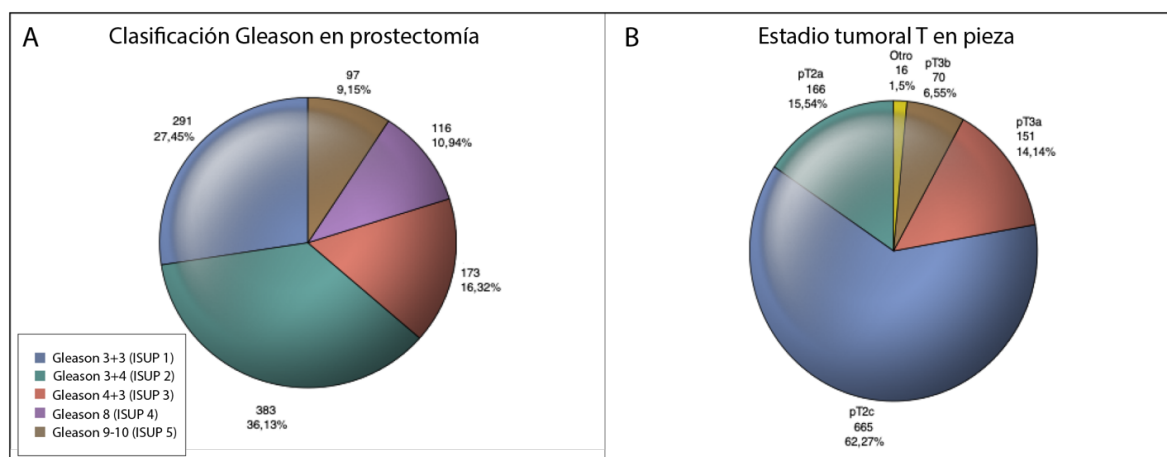


Figura 13. Representación gráfica del Gleason de la prostatectomía radical (A) y el estadio de la pieza de anatomía patológica (B).

La clasificación TNM (Figura 13B) muestra que un 15,5% de los pacientes tenían un tumor pT2a, un 1,3% pT2b, el 62,2% pT2c, un 14,1% de los pacientes presentaban afectación de la cápsula (pT3a) y en total 70 pacientes (6,6%) tenían afectación de las vesículas seminales (pT3b). En cuanto al porcentaje de afectación, 34 pacientes (4,5%) tenían afectación de > 50% de la próstata mientras que el 38,6% estaba afectado <10% (Figura 14A). La distribución de la afectación está representada en la Figura 14B. Un 62,7% tenían afectación bilateral frente al 16,4% con afectación unilateral y un 14,5% de afectación extracapsular. La tasa de márgenes positivos fue del 27,3% y un 64,9% de los pacientes tenían invasión perineural en la pieza de anatomía patológica.

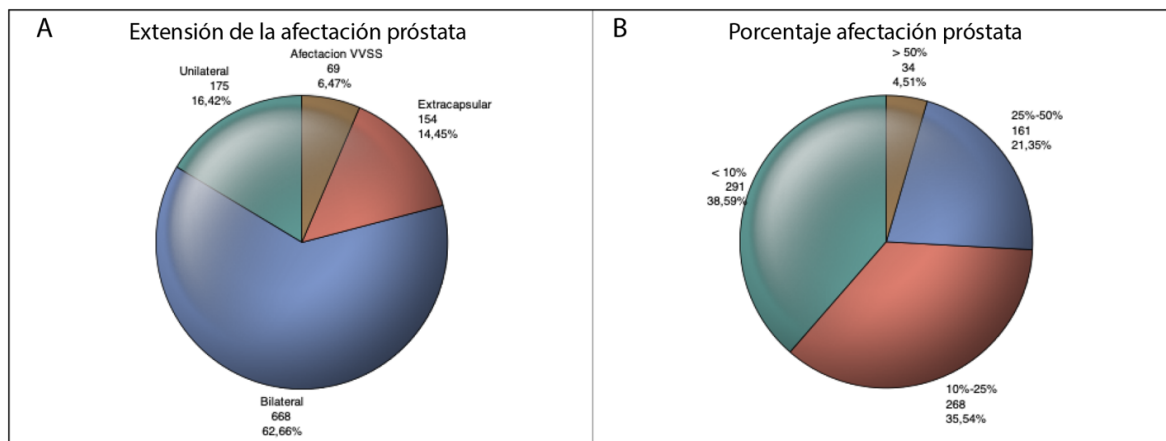


Figura 14. Representación de la extensión de la afectación (A) y porcentaje de afectación total de la pieza de prostatectomía radical (B).

## RESULTADOS FUNCIONALES

Los resultados funcionales en términos de continencia y erección fueron medidos durante el primer año con resultados a 12 meses y con el último seguimiento disponible representados en la Figura 15 y Figura 16. En cuanto a las erecciones se pudieron obtener datos del 34,6% de los pacientes a los 12 meses y del 38,3% en el último seguimiento. El 78,5 % de pacientes, al año de seguimiento, presentaban disfunción eréctil, porcentaje que disminuyó al final del estudio a un 71,9%. Del total de pacientes que mantenían erecciones, algo más de la mitad, el 54,8% las conseguían sin necesidad de utilizar ninguna medicación. En 16 de los pacientes la colocación de una prótesis fue la solución definitiva de su disfunción eréctil.

Respecto a la continencia de orina a los 12 meses había datos del 36% de la serie, de los cuales un 68,1% estaban continentales sin pérdidas y un 15,3% tenían pérdidas que no precisaban compresa (Figura 16). Un 16,6% de los pacientes tenían incontinencia con necesidad de compresa. Si tenemos en cuenta los últimos datos del seguimiento correspondientes al 79,6% de los pacientes, un 73,4% estaban continentales sin pérdidas

que ascienden al 86% si incluimos en este grupo a los pacientes con pérdidas puntuales que no necesitan compresa de seguridad.

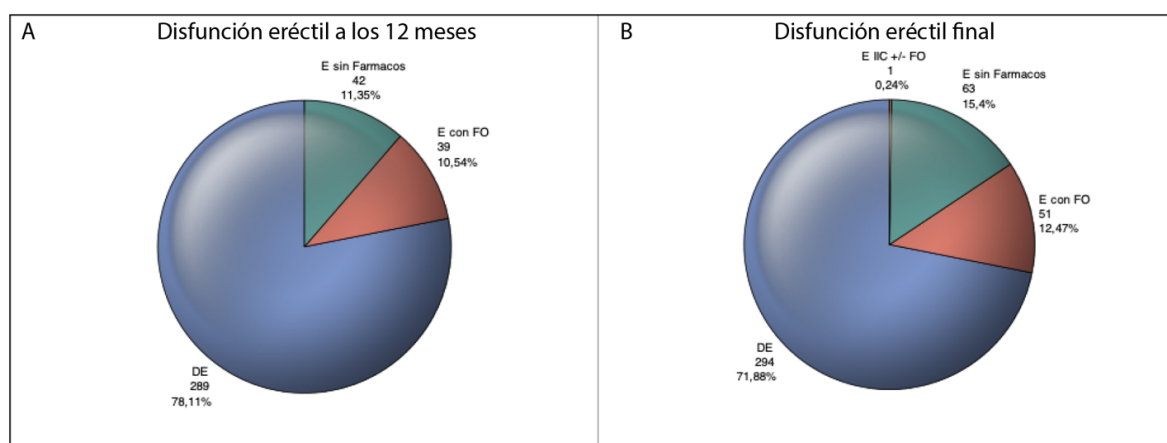


Figura 15. Disfunción eréctil a los 12 meses (A) y al final del seguimiento (B). E = erección. FO = fármacos por vía oral. DE = disfunción eréctil. IIC = inyecciones intracavernosas de prostaglandinas.

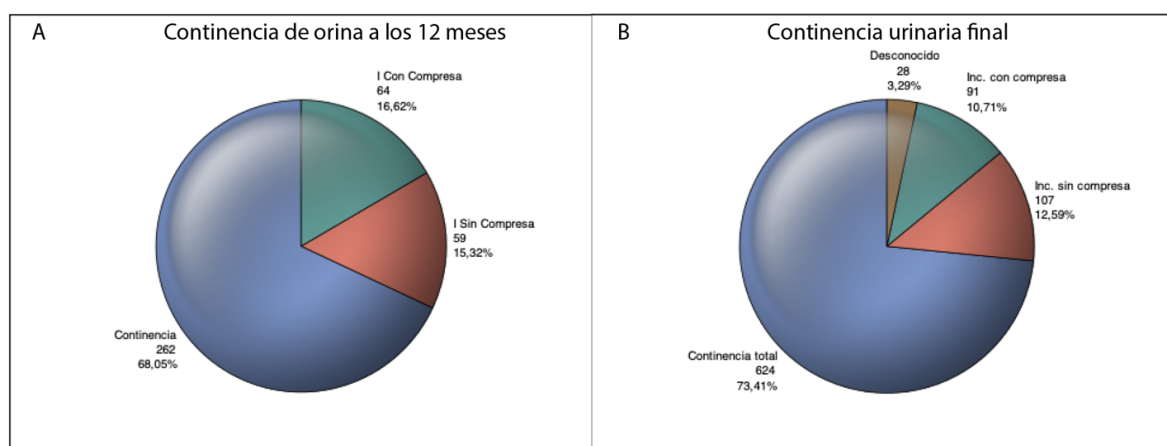


Figura 16. Representación gráfica de la continencia de orina a los 12 meses (A) y al final del seguimiento (B). I = incontinencia.

## RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

### SEGUIMIENTO, TASA DE RECIDIVA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA

La mediana de seguimiento de la serie fue de 90 meses (rango 13-263 meses). Durante este periodo 295 pacientes (27,6%) presentaron recidiva bioquímica definida como PSA > 0,4 ng/ml. La mediana de tiempo hasta la aparición de recidiva bioquímica, fueron 36 meses en los pacientes que tuvieron recidiva. Por otro lado, la media del tiempo libre de recidiva de toda la serie fue de 83,1 meses (IC 95% 79,7-86,6 meses) La media y la mediana de PSA con la que se diagnosticó la recidiva bioquímica fue de 0,9 y 0,5 ng/ml (IC 95% 0,7-1,1 ng/ml) (Tabla 11).

Tabla 11. Principales características y manejo de los pacientes con recidiva bioquímica.

<b>Recidiva Bioquímica</b>	
Sí	295 (27,6%)
No	773 (72,4%)
<b>Tiempo hasta recidiva (media)</b>	46,3 meses (IC 95% 42-50,7 meses)
<b>PSA en recidiva bioquímica (media)</b>	0,9 ng/ml (IC 95% 0,74-1,1 ng/ml)
<b>Tratamiento de rescate</b>	
Sí	236 (80%)
No	59 (20%)
<b>Tipo de tratamiento de rescate</b>	
Hormonoterapia	52 (22%)
Radioterapia	163 (69,1%)
Hormonoterapia + radioterapia	21 (8,9%)

Respecto a la evolución de los pacientes con cáncer de próstata, en la última fecha de seguimiento más del 91,4% de los pacientes estaban vivos. De estos, el 78,7% estaban sin enfermedad, un 11,9% tenían criterios de recidiva bioquímica y el 0,8% metástasis. La



mortalidad global al final del seguimiento fue del 8,5%, de los cuales la mayoría de los decesos (77,8%) fueron por causas ajenas al cáncer de próstata.

Dentro de las causas de muerte, únicamente 11 pacientes (12%) fue por cáncer de próstata por lo que el 88% de los pacientes que fallecieron lo hicieron por causas diferentes. Entre ellas destaca la muerte por cáncer de otro origen que en nuestra serie representa el 50% de las muertes. Un 35,9% de los pacientes fallecieron por causas no especificadas.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RECIDIVA BIOQUÍMICA

En total 295 pacientes (27,6%) desarrollaron recidiva bioquímica (Tabla 12). Entre los pacientes con recidiva bioquímica y los pacientes con PSA <0,4 ng/ml no se observan diferencias en la edad al diagnóstico (63,4 vs 63,1 años respectivamente,  $p=0,6$ ). Por el contrario, el valor de PSA al diagnóstico sí fue significativamente superior en el grupo con recidiva bioquímica (8,1 ng/ml vs 11,2 ng/ml,  $p<0,0001$ ). En cuanto a las variables de anatomía patológica, el Gleason 8-10 (ISUP 4-5) tanto de la biopsia, como de la pieza de anatomía patológica, fueron significativamente superiores en el grupo con recidiva bioquímica ( $p<0,0001$ ). Sin embargo, el Gleason 6-7 (ISUP 1-3) fue más frecuente en los pacientes sin recidiva. También se observaron diferencias en el estadio local (pT), siendo más frecuente la presencia de invasión de las vesículas seminales en los pacientes con recidiva bioquímica (68,6% vs 31,4%  $p<0,0001$ ). Por último, la presencia de invasión perineural también fue estadísticamente más frecuente en los pacientes con recidiva bioquímica (33,2% vs 19,7%  $p<0,001$ ).

## RESULTADOS

Tabla 12. Características clínicas y de anatomía patológica de los pacientes con recidiva bioquímica y los pacientes sin recidiva bioquímica. Se señala con “\*\*” los datos con diferencias estadísticamente significativas.

	SIN Recidiva	CON Recidiva	
Edad (media)	63,1 años	63,4 años	$p=0,6$
PSA (media)*	8,1 ng/ml	11,2 ng/ml	$p<0,0001$
Gleason Biopsia/AP*			$p<0,0001$
3+3 (ISUP 1)	80,9% / 88,7%	19,1% / 11,3%	
3+4 (ISUP 2)	69,5% / 79,9%	30,5% / 20,1%	
4+3 (ISUP 3)	60% / 64,7%	40% / 35,3%	
8 (ISUP 4)	46,3% / 47,4%	53,7% / 52,6%	
9-10 (ISUP 5)	34,4% / 35,1%	65,6% / 64,9%	
Extensión local*			$p<0,0001$
pT0	100%	0%	
pT2a	80,1%	19,9%	
pT2b	71,4%	28,6%	
pT2c	77,3%	22,7%	
pT3a	60,9%	39,1%	
pT3b	31,4%	68,6%	
Linfadenectomía*			$p<0,0001$
No	61,7%	38,3%	
Sí	77,4%	22,6%	
Invasión perineural*			$p<0,0001$
No	80,3%	19,7%	
Sí	66,7%	33,3%	

## ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA

### FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

En el análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva bioquímica, la probabilidad de recurrencia en el primer año a nivel global es del 4%. Esta proporción aumenta hasta el 9,3% a los 24 meses. A los 5 años recidiva el 24,9% de los pacientes. Entre los años 5 y 10 de seguimiento observamos un total de 32,4%. A 15 y 20 años del seguimiento todavía existen pacientes con recidiva bioquímica, si bien el incremento es mucho menor que en años previos (Figura 17 y Tabla 13).

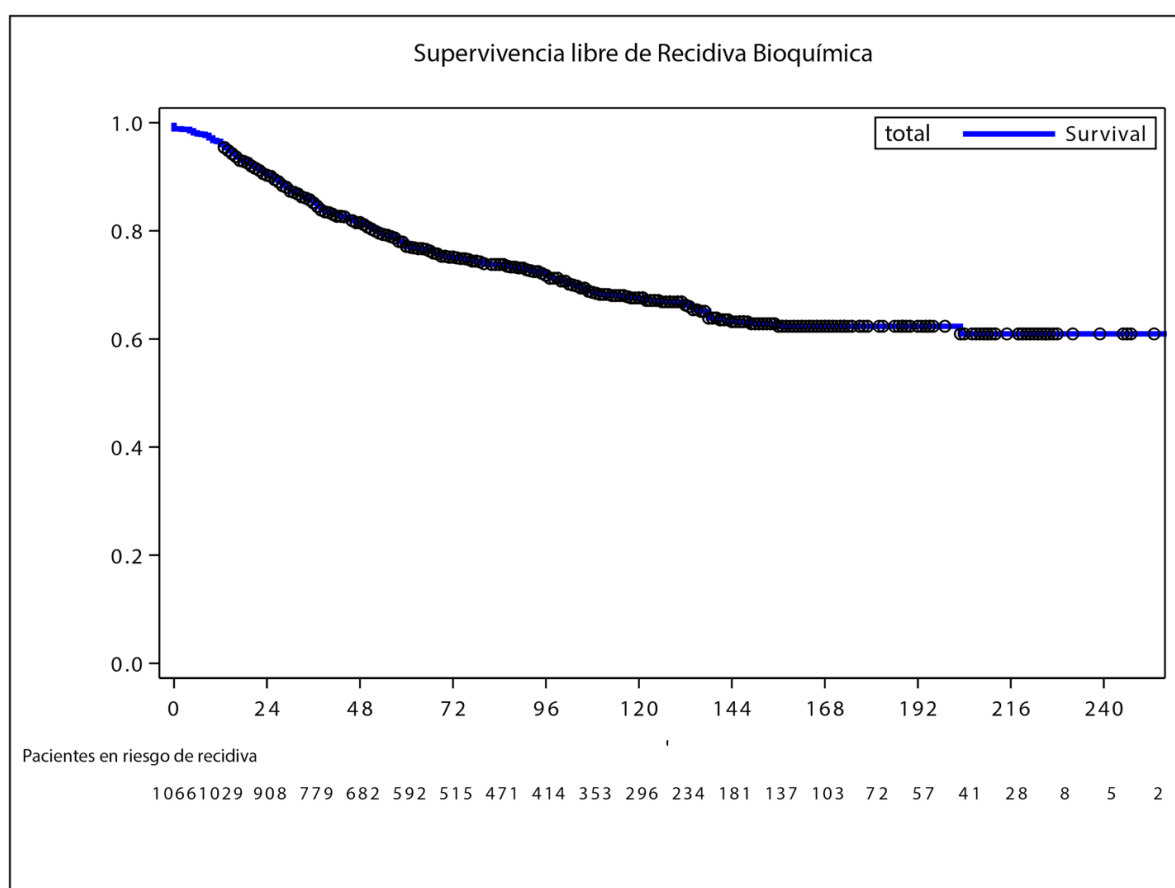


Figura 17. Curva de la supervivencia libre de recidiva bioquímica de toda la serie.

## RESULTADOS

Tabla 13. Proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica a los 1, 2, 4, 5, 10, 15 y 20 años.

Tiempo (años)	Proporción de pacientes libres de recidiva
1	96%
2	90,3%
4	81,5%
5	75,1%
10	67,6%
15	62,4%
20	60,9%

### PSA al diagnóstico y PSA a los 3 meses

En nuestra serie encontramos diferencias significativas en cuanto al valor de PSA al diagnóstico estratificado en tres grupos: hasta 10 ng/ml, entre 10-20 ng/ml y mayor de 20 ng/ml. Estas diferencias también son significativas al comparar los pacientes en función del PSA a los 3 meses, estratificando por grupos ( $\leq 0,05$  ng/ml, entre 0,05 y 0,1 ng/ml y aquellos con  $\geq 0,1$  ng/ml) (Figura 18).

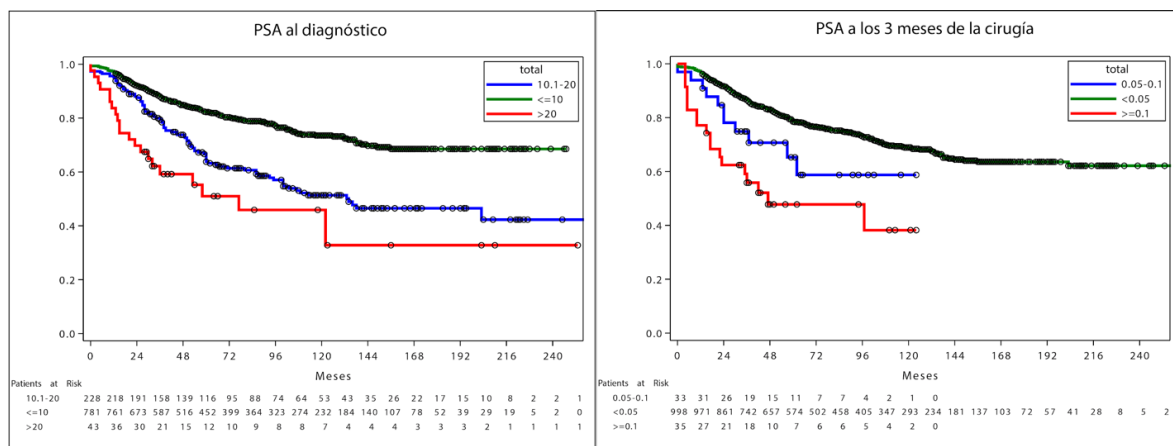


Figura 18. Curvas de supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes en estratificados en función del PSA al diagnóstico así como el PSA a los 3 meses. Ambas curvas demuestran diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos (log-rank  $p < 0,0001$ ).

En cuanto a la distribución del valor de PSA a los 3 meses cabe destacar que la mayor parte de los pacientes (93,6%) tienen un PSA  $<0,05$  ng/ml a los 3 meses, poniendo de manifiesto el efecto favorable de la prostatectomía radical como tratamiento para el cáncer de próstata.

En la Figura 18 se dibujan claramente 3 curvas en referencia al PSA tanto al diagnóstico como a los 3 meses de la cirugía. En cuanto al PSA diagnóstico, observamos que los pacientes que son diagnosticados con un PSA  $\leq 10$  ng/ml tienen aproximadamente un riesgo de recidiva a los 5 años del 17,6%. Este riesgo es similar al de los pacientes con PSA  $\geq 20$  ng/ml a los 12 meses de realizar la prostatectomía radical (16,3%) (Tabla 14). En referencia al valor de PSA a los 3 meses, el riesgo de recidiva bioquímica en el grupo de pacientes con un PSA inferior a 0,05 ng/ml a los 5 años es de alrededor del 21,5%. Por el contrario el 21,9% de los pacientes con PSA entre 0,05 y 0,1 a los 3 meses, recidiva antes de los 2 años. En el grupo de pacientes con PSA  $\geq 0,1$  ng/ml, un 37,6% recidiva a los 12 meses. Por lo tanto, existen una relación entre el PSA peroperatorio y a los 3 meses y el desarrollo de recidiva bioquímica. Cuanto mayores son los valores de PSA, mayor es la probabilidad de desarrollar recidiva bioquímica.

Tabla 14. Relación de la proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica y el PSA al diagnóstico y a los 3 meses en los grupos de riesgo definidos.

Tiempo (años)	PSA al diagnóstico			PSA a los 3 meses		
	$\leq 10$ ng/ml	10-20 ng/ml	$\geq 20$ ng/ml	$\leq 0,05$ ng/ml	0,05-0,1 ng/ml	$\geq 0,1$ ng/ml
1	96,8%	95,2%	83,7%	96,7%	93,9%	62,4%
2	92%	87,6%	69,8%	91,7%	78,1%	47,8%
3	86,2%	78,4%	59,7%	86,7%	71,3%	47,8%
5	82,4%	63,8%	51%	78,5%	65,3%	47,8%
10	73,5%	51,3%	45,9%	68,9%	58,7%	38,2%
15	68,5%	46,5%	32,8%	63,6%	--	--
20	68,5%	42,3%	32,8%	62,1%	--	--

---

## RESULTADOS

---

En cuanto al riesgo de recidiva bioquímica y el PSA al diagnóstico, se observó que los pacientes con cifras más elevadas al diagnóstico tuvieron mayor riesgo. Los pacientes con  $\text{PSA} \geq 20$  ng/ml tenían un hazard ratio (HR) de desarrollar recidiva bioquímica de 3,45 y 1,65 veces comparado con los pacientes con  $\text{PSA} \leq 10$  ng/ml o entre 10 y 20 ng/ml respectivamente. Por otro lado, un PSA entre 10-20 ng/ml tenía el doble (HR 2,1) de riesgo de recidiva comparado con los pacientes con  $\text{PSA} \leq 10$  ng/ml (Tabla 15). Las cifras de PSA a los 3 meses también se asociaron con el riesgo de recidiva bioquímica y cuanto mayor era esta cifra aumentaba el riesgo. Los pacientes con PSA a los 3 meses  $\geq 0,1$  ng/ml tuvieron un riesgo de recidiva de 3,43 y 1,85 veces comparado con los pacientes con  $\text{PSA} \leq 0,05$  ng/ml y entre 0,05 y 0,1 ng/ml respectivamente.

*Tabla 15. Comparación del aumento riesgo de recidiva bioquímica en función del PSA al diagnóstico y a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con cáncer de próstata. Se marcan con “\*” aquellos valores que demuestran diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).*

	Hazard Ratio (IC 95% de Wald)
<b>PSA diagnóstico</b>	
>20 ng/ml vs < 10ng/ml	3,45 (2,21-5,38)*
>20 ng/ml vs 10-20 ng/ml	1,65 (1,04-2,63)*
10-20ng/ml vs < 10 ng/ml	2,1 (1,63-2,69)*
<b>PSA a los 3 meses</b>	
$\geq 0,1$ vs $\leq 0,05$ ng/ml	3,43 (2,12-5,53)*
$\geq 0,1$ vs > 0,05-0,1 ng/ml	1,85 (1,01-3,92)*
> 0,05-0,1 vs $\leq 0,05$ ng/ml	1,85 (1,01-3,39)*

Por lo tanto el PSA en el momento del diagnóstico y a los 3 meses se posiciona como un factor de riesgo en el estudio univariante para el desarrollo de recidiva bioquímica. Un  $\text{PSA} \leq 10$  ng/ml en el diagnóstico es un factor de protección que se asocia a una disminución del 50% del riesgo comparado con valores entre 10 y 20 ng/ml y hasta un 71% comparado con el grupo de  $\text{PSA} \geq 20$  ng/ml. Por otro lado, en cuanto al PSA a los 3 meses

de la cirugía, aquellos pacientes que consiguen valores  $\leq 0,05$  ng/ml, tienen una disminución del riesgo del 71%, frente a los que tienen  $\geq 0,1$  ng/ml.

#### Grupos de riesgo de D'Amico

Según los datos presentados se observa que los grupos definidos por D'Amico (bajo, intermedio y alto), permiten estratificar el riesgo de recidiva bioquímica de los pacientes de nuestra serie. Al analizar más profundamente las curvas, los pacientes incluidos en el grupo de bajo riesgo tienen un riesgo de recurrencia a los 12 y 60 meses del 1,7% y 14,4% mientras que en el grupo de alto riesgo éste es del 7,9% y 42,6% respectivamente. En cuanto a los pacientes de riesgo intermedio, a los 12 meses recidivan el 5% siendo esta proporción del 24,2% a los 5 años (Figura 19 y Tabla 16).

Observamos que los pacientes del grupo de bajo riesgo presentan una disminución constante de la proporción de pacientes sin recidiva bioquímica de alrededor del 3-4% interanual lo que supone un 85,6% del grupo sin recidiva a los 5 años. En el grupo intermedio, este riesgo llega a ser del 6% anual con un 75,8% libre de recidiva en ese mismo periodo. Por último, el 57% de los pacientes del grupo de alto riesgo están libres de recidiva bioquímica a los 5 años. Es interesante resaltar que el riesgo de recidiva a partir de los 5 años en el grupo de bajo riesgo aumenta menos de un 10%, mientras que en los pacientes de riesgo intermedio y alto este riesgo a partir de los 5 años, aumenta en más de un 20% adicional. Por lo tanto, la proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica en los primeros 3 años en el grupo de alto riesgo es similar a los de bajo riesgo a los 5 años y a los de riesgo intermedio a los 15 años, demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos.

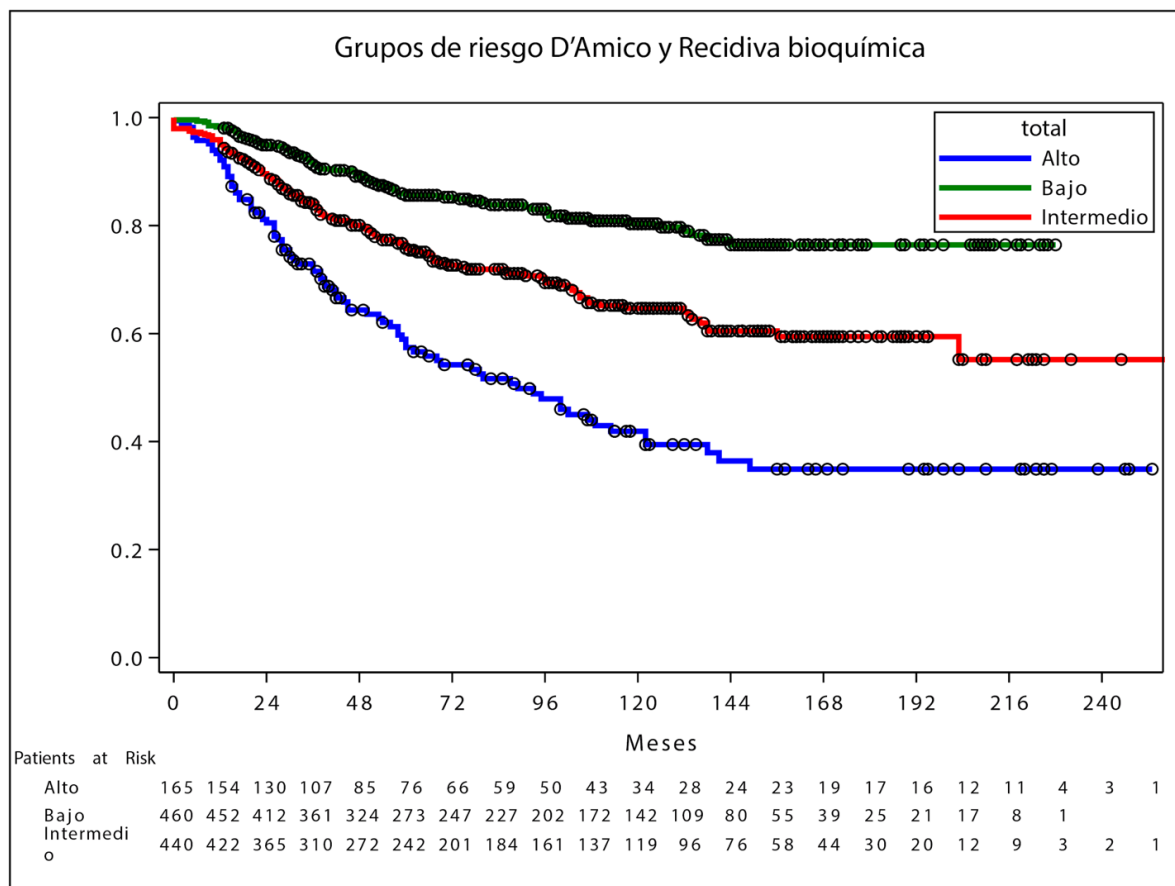


Figura 19. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva bioquímica estratificado según los grupos de riesgo definidos por D'Amico (log-rank  $p < 0,0001$ ).

Tabla 16. Relación de la proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica con los grupos de riesgo de D'Amico.

Tiempo (años)	Grupos de riesgo de D'Amico (% de pacientes sin recidiva)		
	Bajo	Intermedio	Alto
1	98,3%	95%	92,1%
2	94,9%	89,1%	80,5%
3	91,3%	81,2%	72,1%
5	85,6%	75,8%	57,4%
10	80,3%	64,7%	41,9%
15	76,4%	59,4%	34,9%
20	--	55,2%	34,9%



En cuanto al riesgo de recidiva, los pacientes del grupo de riesgo alto presentan 3,8 veces más riesgo que aquellos del grupo bajo y casi el doble de riesgo comparado con los de riesgo Intermedio ( $p\text{-valor} < 0.0001$ ). Por otro lado los pacientes del grupo intermedio tienen casi el doble de riesgo de recidiva que los pacientes de grupo intermedio (HR: 1,97) tal y como se observa en los datos de la Tabla 17.

*Tabla 17. Relación del riesgo de recidiva bioquímica en los pacientes estratificados por los grupos de riesgo de D'Amico. Se marca con “\*\*” aquellos con significación estadística.*

	Hazard Ratio (IC 95% Wald)
<b>Grupos de Riesgo D'Amico</b>	
Alto vs Bajo	3,86 (2,83-5,25)*
Alto vs Intermedio	1,96 (1,49-2,57)*
Intermedio vs Bajo	1,97 (1,48-2,6)*

#### Gleason de la prostatectomía radical

Analizando el Gleason de la prostatectomía radical también se observa que existe una relación entre el riesgo de recidiva y el grado de agresividad tumoral. Para un paciente con Gleason 3+3=6 la probabilidad permanecer libre de recidiva a los 5 años es de más del 90%. Sin embargo en otros grupos, el 90% de los pacientes están libres de recidiva a los 3 años en el Gleason 3+4, menos del 90% en el Gleason 4+3 a los 3 años, y en los pacientes con Gleason 8-10 es el 90% los que están libres de recidiva en el primer año, disminuyendo esta proporción hasta aproximadamente el 50% a los 5 años. Existen por lo tanto diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo de recidiva y el patrón Gleason de la prostatectomía comportándose los Gleason de menor grado como un factor protector frente a los de alto grado (Figura 20 y Tabla 18).

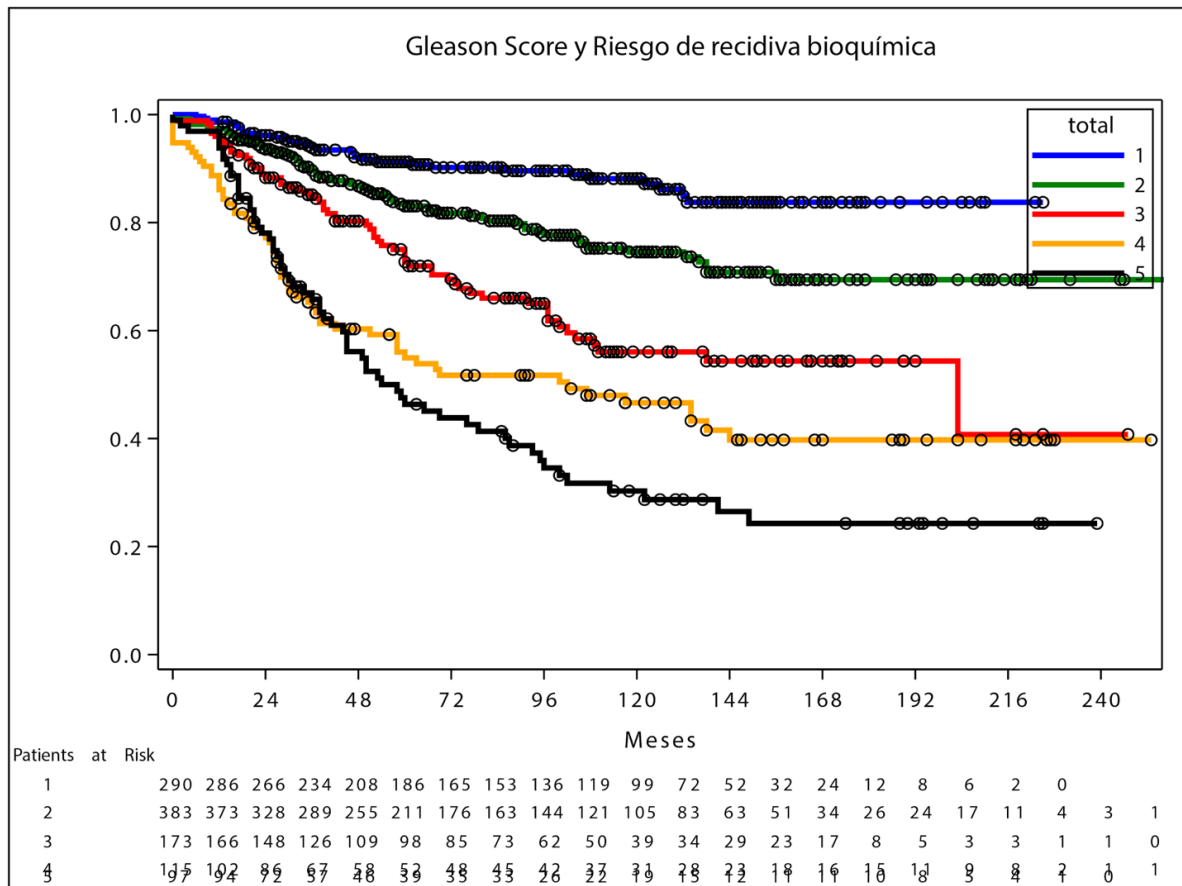


Figura 20. Curva de la supervivencia libre de recidiva bioquímica estratificado por Gleason en la prostatectomía radical. 1 = Gleason 3+3 (ISUP 1), 2 = Gleason 3+4 (ISUP 2), 3 = Gleason 4+3 (ISUP 3), 4 = Gleason 8 (ISUP 4), 5 = Gleason 9-10 (ISUP 5). Las diferencias son estadísticamente significativas (log-rank  $p < 0,0001$ ).

Observamos también un riesgo diferente de recidiva al comparar todos los grupos excepto entre los pacientes con Gleason 8 y Gleason 9-10. En la Tabla 19 se muestra que cuanto mayor es el Gleason de la prostatectomía, mayor el riesgo de recidiva bioquímica. Comparado con los pacientes con Gleason 3+3 (ISUP 1), el riesgo aumenta con un HR: 1,99 con el Gleason 3+4 (ISUP 2) de manera progresiva, hasta un riesgo 7,87 veces mayor respecto a los pacientes con Gleason 9 ó 10.

Tabla 18. Proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica el año 1, 2, 3, 5, 10, 15 y 20 ajustado por el Gleason de la pieza de prostatectomía radical.

Tiempo (años)	Gleason Score en la pieza de prostatectomía radical				
	Gleason 3+3	Gleason 3+4	Gleason 4+3	Gleason 8	Gleason 9-10
1	98,6%	97,4%	96%	86,1%	93,8%
2	96,2%	93,6%	88,3%	77,2%	78%
3	94,1%	90,2%	84,3%	68,5%	63,5%
5	91,2%	83,1%	72,7%	54,9%	46,3%
10	88,1%	74,6%	56,1%	46,6%	30,3%
15	83,8%	69,4%	54,4%	39,8%	24,3%
20	--	69,4%	40,8%	39,8%	--

Tabla 19. Relación del riesgo de recidiva bioquímica y el Gleason (ISUP) de la prostatectomía radical. Se marca con “\*” aquellos valores con diferencias estadísticamente significativas. Los datos corresponden a los Hazard Ratio con el IC 95%.

Hazard Ratio (IC 95%) del Gleason de la pieza y el desarrollo de recidiva bioquímica	
Gleason 9-10 Vs Gleason 8 Vs Gleason 4+3 Vs Gleason 3+4 Vs Gleason 3+3	1,34 (0,01-1,91) 2,19 (1,54-3,13)* 3,94 (2,83-5,5)* 7,87 (5,13-12,1)*
Gleason 8 Vs Gleason 4+3 Vs Gleason 3+4 Vs Gleason 3+3	1,64 (1,15-2,34)* 2,94 (2,1-4,13)* 5,85 (3,82-9)*
Gleason 4+3 Vs Gleason 3+4 Vs Gleason 3+3	1,8 (1,29-2,51)* 3,58 (2,34-5,5)*
Gleason 3+4 Vs Gleason 3+3	1,99 (1,32-3,01)

## RESULTADOS

### Presencia de invasión perineural

En la Figura 21 se muestran las curvas de supervivencia libre de recidiva entre los pacientes con presencia de invasión perineural en el espécimen de la prostatectomía radical y aquellos con ausencia de la misma. Se observan dos curvas con una proporción de pacientes libre de recidiva bioquímica diferente ( $p<0,001$ ). Los pacientes con invasión perineural, tienen una probabilidad de permanecer libres de recidiva a los 5 años del 71,3%, mientras que el 72,9% de los pacientes sin invasión perineural permanecen libres de recidiva a los 15 años de la cirugía (Tabla 20).

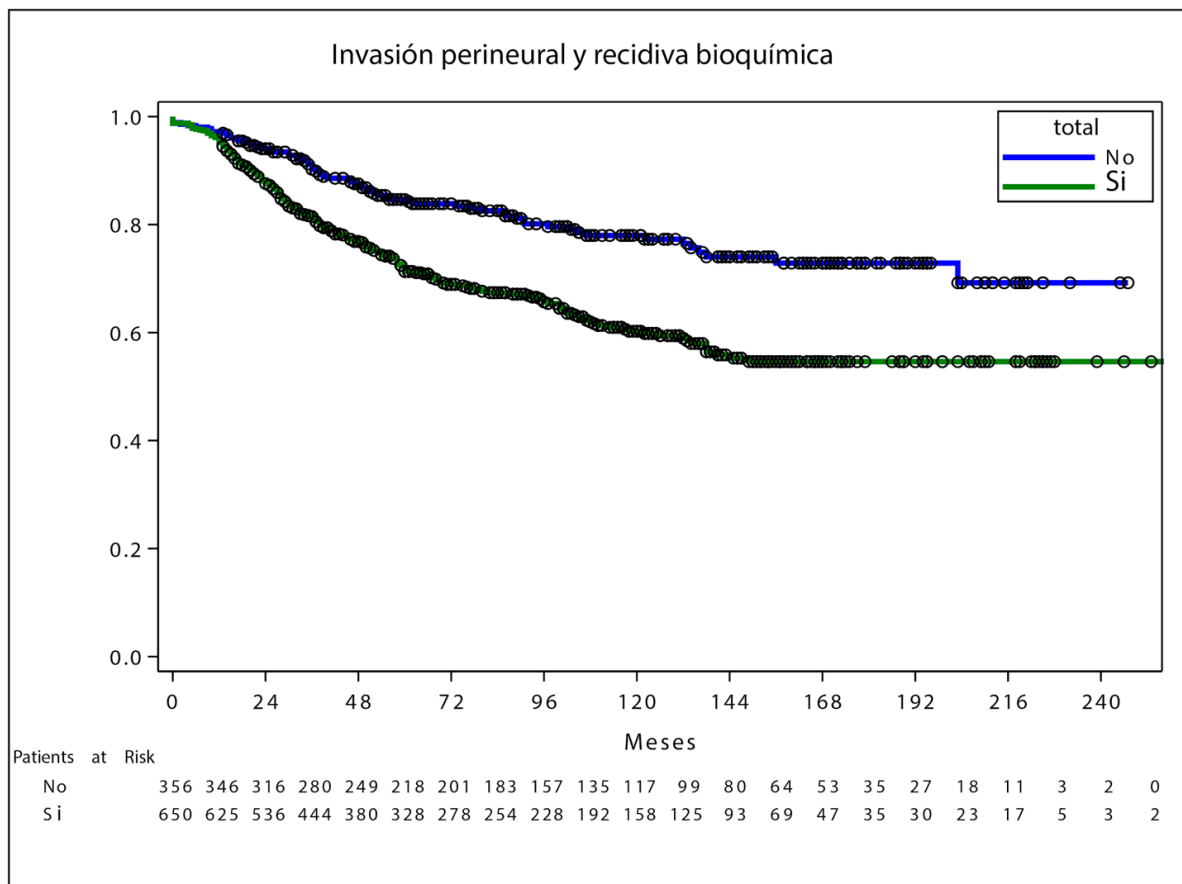


Figura 21. Curva de supervivencia libre de recidiva bioquímica entre los pacientes con presencia de invasión perineural en la pieza de prostatectomía y los que no tenían invasión perineural. Las diferencias son estadísticamente significativas (log-rank  $p<0,001$ ).

Tabla 20. Proporción de pacientes libres de recidiva estratificados por la presencia de invasión perineural en el análisis de la pieza quirúrgica.

Tiempo (años)	Invasión perineural	
	Si	No
1	95,2%	97,2%
2	87,6%	94%
3	80,3%	90,7%
5	71,3%	83,9%
10	60,2%	78%
15	54,6%	72,9%
20	54,6%	69,2%

La presencia de invasión perineural en la pieza de prostatectomía radical se muestra como un factor de riesgo de recidiva bioquímica comparado con la ausencia de esta característica en el análisis univariante. En concreto, la presencia de invasión perineural en la pieza de prostatectomía se comporta como un factor de riesgo ya que aumentó en casi el doble con un HR: 1,94 (IC 95%: 1,48-2,54) el riesgo de desarrollo de recidiva bioquímica.

#### Margen quirúrgico en la pieza de prostatectomía

En la supervivencia libre de recidiva, la presencia de margen quirúrgico negativo demostró diferencias estadísticamente significativas al compararlo con los pacientes con margen quirúrgico positivo ( $p < 0,0001$ ) (Figura 22). En cuanto al riesgo de recidiva se observó que los pacientes con margen positivo casi el 30% habían recurrido a los 3 años en contraste con los pacientes sin margen afectado en los que el 30% había presentado recidiva a los 15 años (Tabla 21). La proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica al año y 5 años, fue del 92,1% y 58,3% en los pacientes positivos, frente a 97,4% y 84,1% respectivamente para los pacientes con margen negativo.

## RESULTADOS

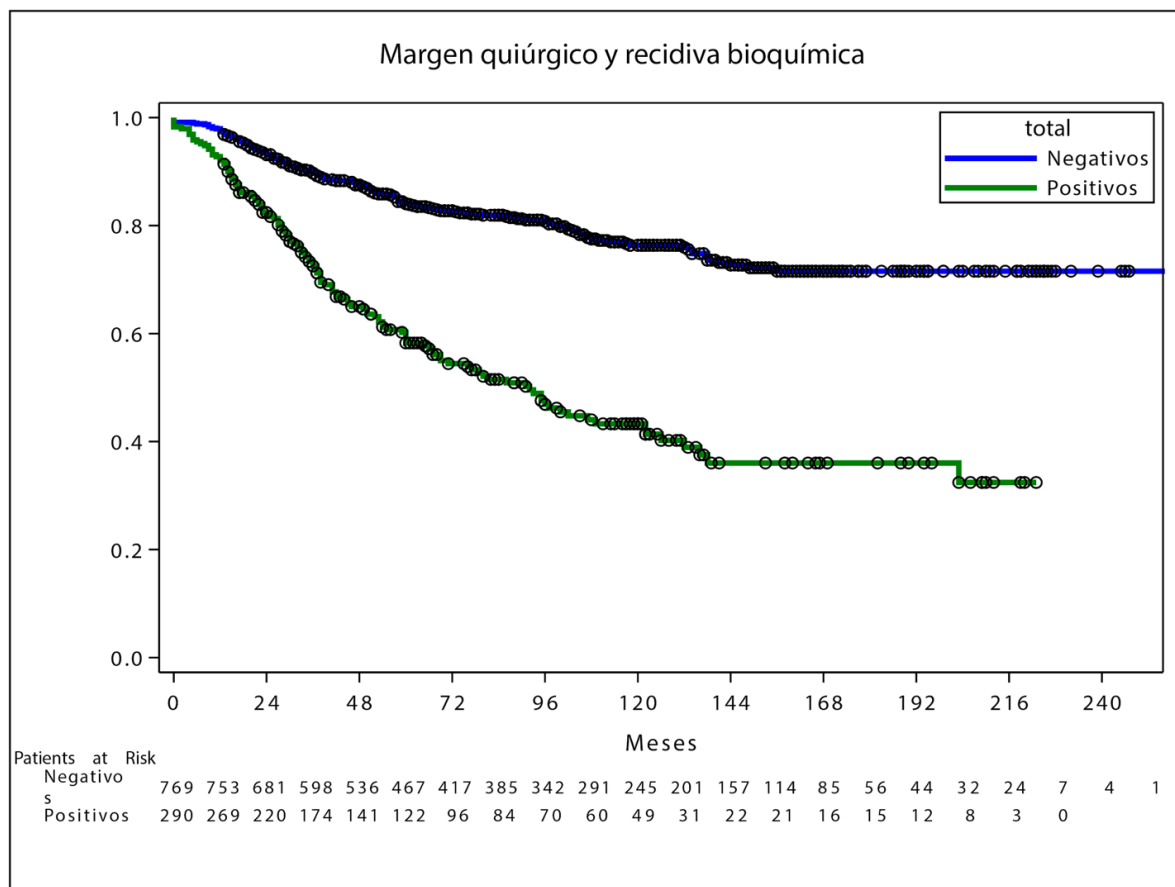


Figura 22. Curva de supervivencia libre de recidiva entre los pacientes con margen quirúrgico positivo y margen negativo en la prostatectomía. Las diferencias son estadísticamente significativas (log-rank  $p < 0,0001$ ).

Tabla 21. Proporción de pacientes libres de recidiva estratificados por la presencia o ausencia de margen quirúrgico en la pieza quirúrgica.

Tiempo (años)	Margen quirúrgico	
	Positivo	Negativo
1	92,1%	97,4%
2	82,4%	93,1%
3	72,6%	89,8%
5	58,3%	84,1%
10	43,3%	76,4%
15	36%	71,6%
20	--	71,6%

Por lo tanto, la presencia de un margen positivo en la pieza de anatomía patológica se asoció con el triple de riesgo HR: 3,17 (IC 95% 2,51-3,98) de desarrollo de recidiva bioquímica frente a los pacientes con un margen quirúrgico negativo.

#### Realización de linfadenectomía

La realización de linfadenectomía sin evidencia de tumor en nuestra serie, se asoció un mayor riesgo de recidiva bioquímica (Figura 23). Los pacientes a los que se les había realizado linfadenectomía (grupo N0), el riesgo de recidiva a 5 años fue del 30,3% creciendo esta proporción entre los años 5-15 hasta el 46,2%. Por el contrario en los 5 primeros años se observaron un 19,8% de recidivas en el grupo sin linfadenectomía. Este porcentaje aumentó entre los años 5 y 15 hasta el 32,5%. Es decir, la proporción de pacientes con recurrencia a los 5 años en el grupo con linfadenectomía, era similar a los 15 años en los pacientes a los que no se les realizó dicha intervención (Tabla 22).

En cuanto al riesgo de recidiva, la realización de linfadenectomía con resultado negativo para tumor se comporta como un factor de riesgo, incrementando un 55% el riesgo de recidiva comparado con los pacientes a los que no se les practicó linfadenectomía HR: 1,55 (IC 95%. 1,23-1,95).

Dado la indicación de linfadenectomía se realiza en función del riesgo de afectación ganglionar, se analizaron las características peroperatorias de los pacientes a los que se realizó linfadenectomía y aquellos a los que no para conocer la distribución de otras variables relacionadas con el riesgo de recidiva. De acuerdo con el análisis de la Tabla 23, se observa que los pacientes sometidos a linfadenectomía tenían un PSA al diagnóstico y un Gleason de biopsia más elevados.

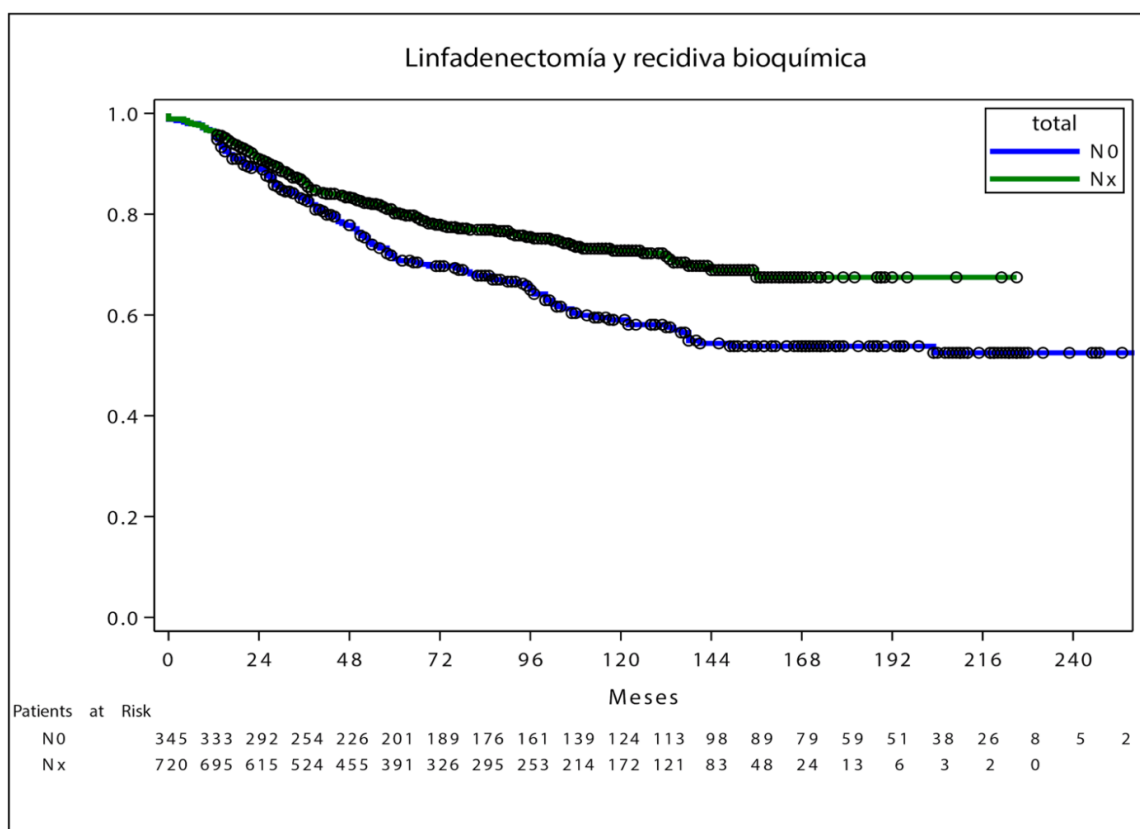


Figura 23. Curva de supervivencia libre de recidiva entre los pacientes con linfadenectomía (N0) y sin linfadenectomía (Nx). Las diferencias son estadísticamente significativas (log-rank  $p=0,0002$ ).

Tabla 22. Proporción de pacientes libres de recidiva estratificados por la realización o no de linfadenectomía (N0=linfadenectomía, Nx= No linfadenectomía).

Tiempo (años)	Linfadenectomía	
	N0	Nx
1	95,4%	96,3%
2	88,9%	90,9%
3	81,8%	86,2%
5	69,7%	80,2%
10	59%	72,8%
15	53,8%	67,5%
20	52,5%	67,5%



Tabla 23. Distribución de los pacientes en relación a la linfadenectomía, el PSA diagnóstico y el Gleason de la biopsia prostática (N0= linfadenctomía negativa; Nx= no linfadenectomía).

Distribución de los pacientes y la realización de linfadenectomía			
	N0	Nx	Chi-cuadrado
<b>PSA diagnóstico</b>			<0,0001
≤ 10 ng/ml	24,3%	75,7%	
10-20 ng/ml	54,6%	45,4%	
≥ 20 ng/ml	69,8%	30,2%	
<b>Gleason Biopsia</b>			<0,0001
3+3	23%	77%	
3+4	29,3%	70,7%	
4+3	42,3%	57,7%	
8	78%	22%	
9-10	90,6%	9,4%	

#### Extensión de la afectación (pT)

En la gráfica de la Figura 24 se observan 3 curvas diferentes en cuanto al riesgo de recidiva bioquímica y la afectación local por tumor estratificada en 3 grupos, tumor localizado (pT2a-c), tumor con afectación de la cápsula (pT3a) y afectación de vesículas seminales (pT3b). De acuerdo con esta figura y los datos de la Tabla 24, se observa que en los primeros 12 meses el riesgo de recidiva no es muy diferente en los grupos. Sin embargo, a los 5 años el riesgo de recidiva, en los pacientes con pT2a-c es del 18,1% mientras que el 16,8% de los pacientes pT3a recidiva antes de los 2 años. Los pacientes con pT3b tienen un riesgo de recidiva a 2 y 5 años de 13,3% y el 58,1% respectivamente

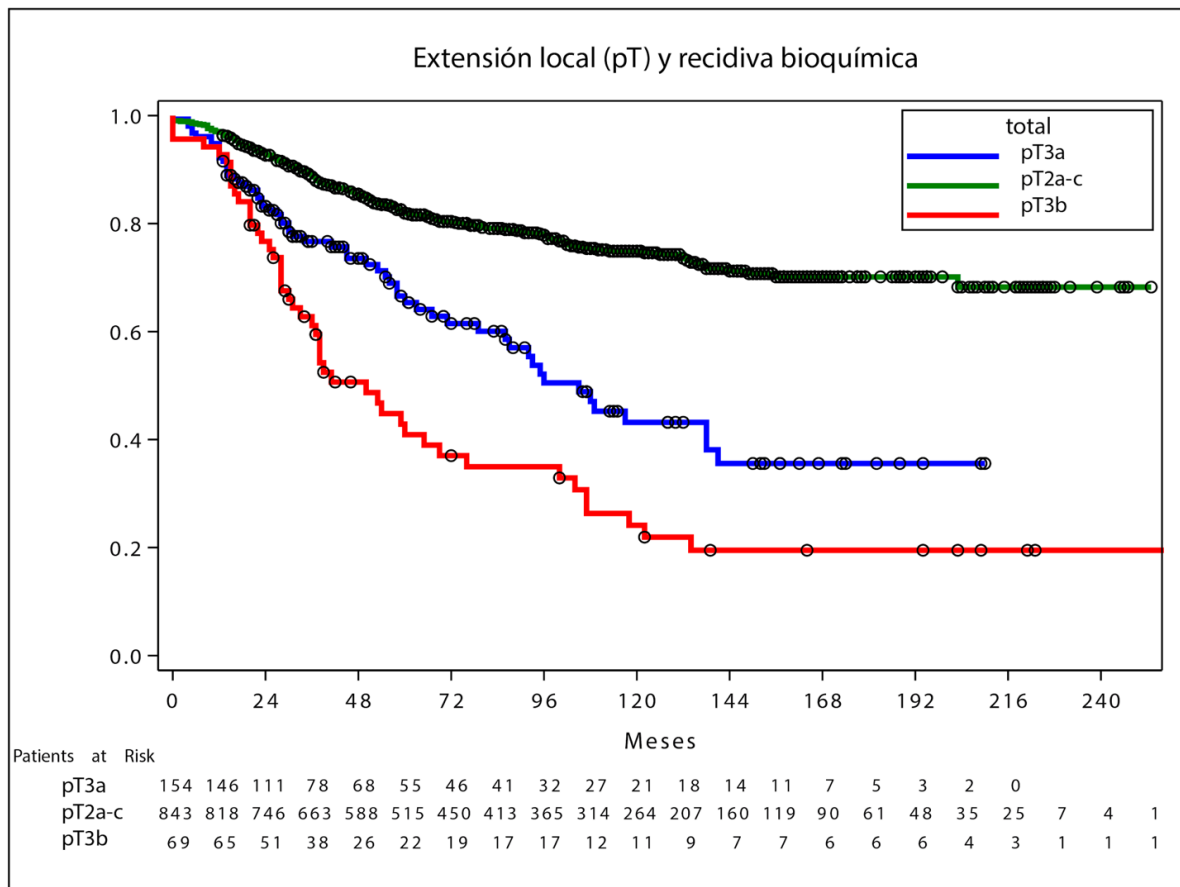


Figura 24. Curva de supervivencia libre de recidiva entre los pacientes en función de la afectación local del tumor (pT). Las diferencias son estadísticamente significativas (log-rank  $p < 0,0001$ ).

Tabla 24. Proporción de pacientes libres de recidiva estratificados la extensión local del tumor de la próstata (pT).

Tiempo (años)	Extensión local pT		
	pT2a-c	pT3a	pT3b
1	96,9%	92,2%	92,8%
2	92,7%	83,2%	76,7%
3	88,2%	77,5%	56,2%
5	81,9%	61,5%	40,9%
10	74,9%	43,2%	24,1%
15	70,1%	35,6%	19,5%
20	68,2%	--	19,5%

En la Tabla 25, obtenemos que cuanto mayor es el estadio pT, mayor el riesgo de recidiva bioquímica. La afectación de vesículas seminales (pT3b) incrementa el riesgo de recidiva hasta 4,37 veces comparado con el pT2 y 1,75 veces frente al pT3a. Por otro lado la extensión extracapsular aumenta 2,5 veces el riesgo de recidiva frente al pT2.

*Tabla 25. Relación del riesgo de recidiva bioquímica en función del pT. Se marca con “\*” aquellos con significación estadística.*

	Hazard Ratio (IC 95% Wald)
<b>Extensión local pT</b>	
pT3b vs pT2	4,37 (3,18-6,02)*
pT3b vs pT3a	1,75 (1,19-2,56)*
pT3a vs pT2	2,5 (1,87-3,35)*

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis univariante se identificaron 8 variables con un aumento significativo del riesgo de recidiva bioquímica. El valor de PSA elevado al diagnóstico y a los 3 meses de la cirugía, la invasión perineural, el margen quirúrgico positivo, el grupo de riesgo alto de D’Amico, el Gleason elevado, la realización de linfadenectomía y el estadio local pT3a-3b muestran diferencias significativas como factores de riesgo de desarrollo de recidiva bioquímica.

## RESULTADOS

Tabla 26. Resumen de los resultados del análisis multivariante. Se marcan con “\*” los valores significativos con  $p < 0,0001$  en el estudio multivariante

Análisis Multivariante	
Variables clínico-anatomopatológicas	Hazard Ratio (IC 95%)
<b>PSA diagnóstico</b> $\geq 20$ ng/ml vs $\leq 10$ ng/ml $\geq 20$ ng/ml vs 10-20 ng/ml 10-20 ng/ml vs $\leq 10$ ng/ml	1,64 (1-2,7)* 1,13 (0,68-1,86) 1,46 (1,12-1,91)*
<b>PSA a los 3 meses</b> $\geq 0,1$ vs $\leq 0,05$ ng/ml $\geq 0,1$ vs 0,05-0,1 ng/ml 0,05-0,1 vs $\leq 0,05$ ng/ml	4,63 (2,75-7,8)* 1,57 (0,71-3,5) 2,94 (1,55-5,6)*
<b>Margen Quirúrgico</b> Positivo vs negativo	1,95 (1,5-2,55)*
<b>Gleason de la pieza</b> 9-10 vs 8 9-10 vs 4+3 9-10 vs 3+4 9-10 vs 3+3 8 vs 4+3 8 vs 3+4 8 vs 3+3 4+3 vs 3+4 4+3 vs 3+3 3+4 vs 3+3	1,02 (0,7-1,48) 1,45 (0,97-2,15) 2,58 (1,76-3,79)* 4,79 (2,92-7,81)* 1,42 (0,98-2,07) 2,54 (1,77-3,64)* 4,7 (2,94-7,52)* 1,79 (1,25-2,55)* 3,3 (2,08-5,24)* 1,82 (1,19-2,89)*
<b>Extensión local pT</b> pT3b vs pT2 pT3b vs pT3a pT3a vs pT2	1,84 (1,25-2,7)* 1,4 (0,93-2,11) 1,31 (0,95-1,82)

Por lo tanto, en nuestra serie, se han identificado 5 variables relacionadas de manera independiente con el riesgo de recidiva bioquímica en los pacientes tras prostatectomía radical en nuestra serie:

1. Cuanto mayor es el PSA al diagnóstico, mayor el riesgo de recidiva bioquímica.
2. Cuanto mayor es el valor de Gleason, mayor el riesgo de recidiva siendo el menor riesgo en los pacientes con Gleason 3+3 y el mayor en pacientes con Gleason  $\geq 8$ .
3. La presencia de un margen quirúrgico positivo aumenta 1,95 veces el riesgo de recidiva respecto a la presencia de un margen negativo.
4. La afectación de vesículas seminales (pT3b) es un factor de riesgo de recidiva bioquímica.
5. El PSA a los 3 meses también predice el riesgo de recidiva siendo éste mayor cuanto mayor es el valor. Un valor  $\leq 0,05$  ng/ml a los 3 meses el que menor riesgo de recidiva presenta.

## GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

De cara a crear grupos homogéneos se desarrolló un árbol de decisión de los pacientes con la recidiva bioquímica como variable dependiente y las variables del estudio multivariante, como variables independientes. Con esta información obtenemos 5 grupos de riesgo. La definición y distribución de los grupos se puede consultar en la Figura 25. El grupo 1, incluye los pacientes con Gleason 3+3 ó 3+4 (ISUP 1-2) y margen quirúrgico negativo representa el 50,4% de los pacientes. El grupo 2 (ISUP 1-2 y margen positivo) representa el 13,6%, el grupo 3 (ISUP 3-5 y pT2/pT3a y PSA  $\leq 10$  ng/ml) el 20,1%, el grupo 4 (ISUP 3-5 y pT2/3a y PSA  $>10$  ng/ml) el 11% y el grupo 5 (ISUP 3-5 y pT3b) el 4,9% (Tabla 27).

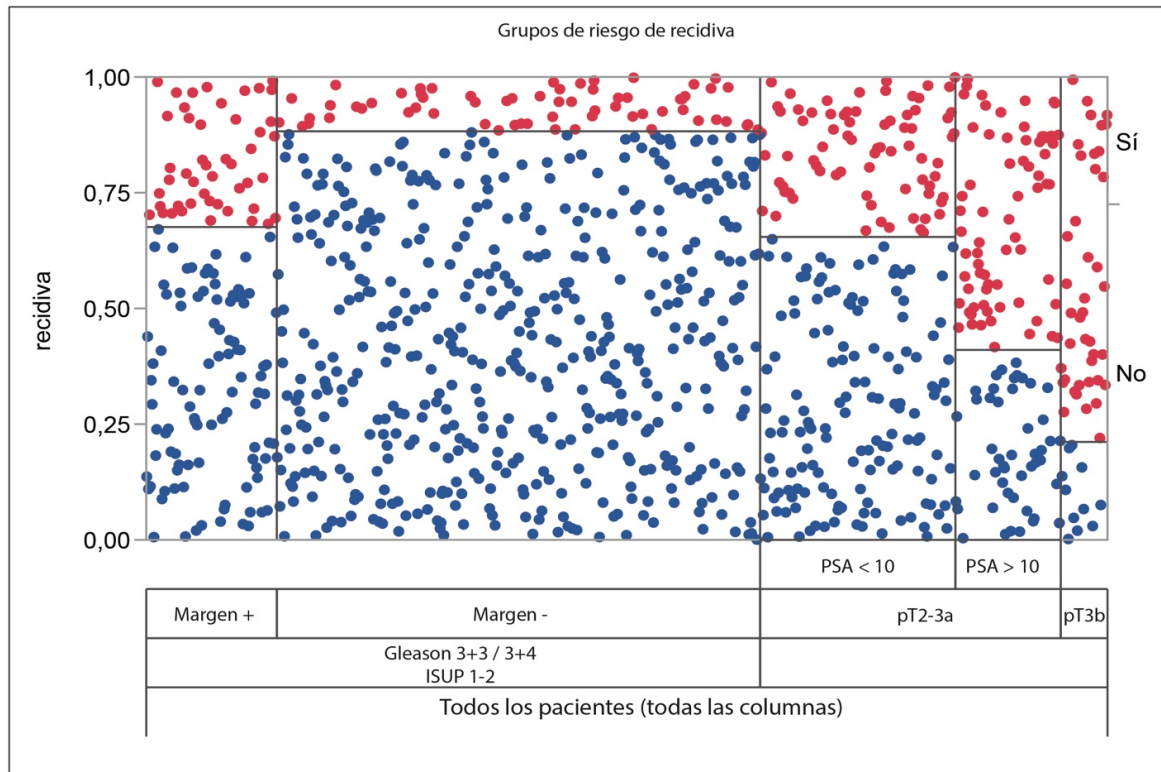


Figura 25. Representación gráfica de los pacientes incluidos en cada uno de los 5 grupos de riesgo en función de las variables con significación estadística en el análisis multivariante.

Se obtuvieron 5 grupos con una distribución diferente respecto a la variable objetivo de recidiva bioquímica con diferencias significativas ( $\text{LogWorth} > 2$ ). En la Figura 26 se observa este mismo cuadro desarrollado en el árbol de decisión. En un primer nivel, la puntuación Gleason es la variable con mayor significación estadística y separa a los pacientes en 2 grupos. Esa separación se establece entre los pacientes con Gleason 3+3 ó 3+4 (ISUP 1-2) y los pacientes con patrón 4 dominante (ISUP 3-5). En el segundo nivel, en el grupo de pacientes con ISUP 1-2 el margen quirúrgico es la variable con mayor LogWorth. En concreto, los pacientes con ISUP 1-2 y margen negativo (Grupo 1) tienen una probabilidad de recidiva del 11,8% comparado con el 32,4% de los pacientes con margen quirúrgico positivo (Grupo 2). En la otra rama principal, los pacientes con  $\text{ISUP} \geq 3$  se distribuyen en dos nodos adicionales.

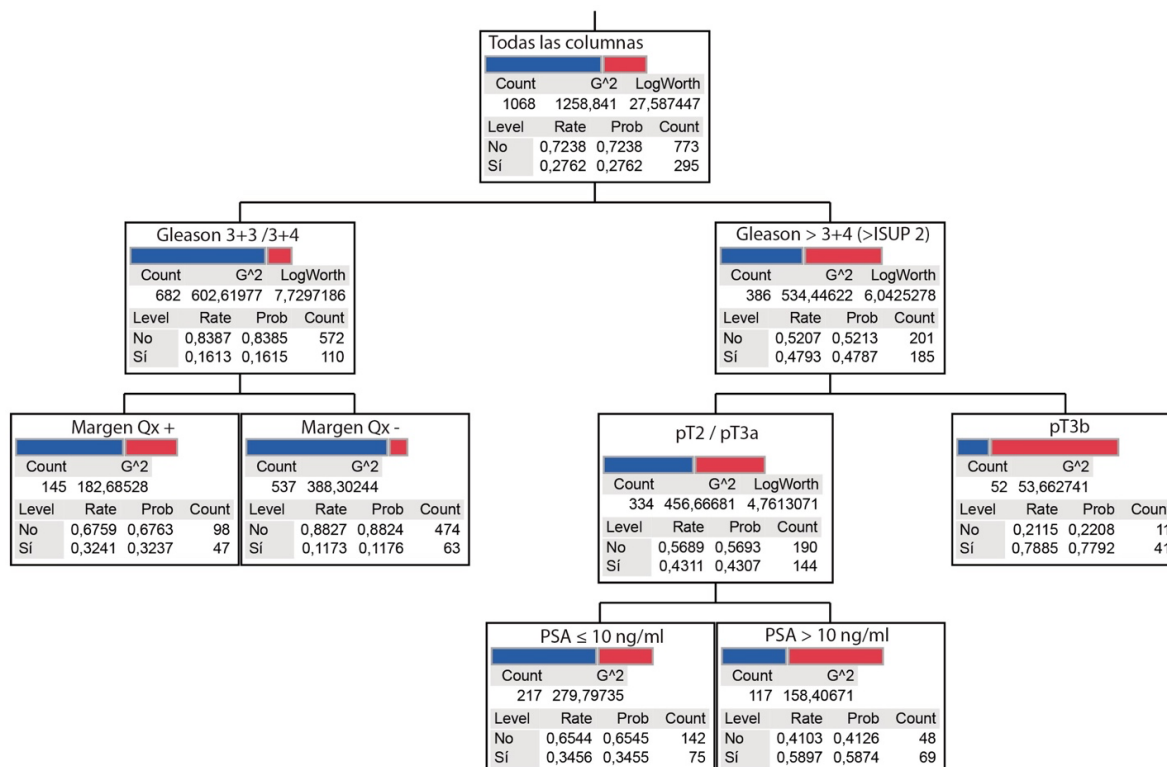


Figura 26. Árbol de decisión de recidiva bioquímica incluyendo el número de pacientes y la probabilidad de recidiva de cada uno de los 5 grupos. Se obtienen 3 niveles diferencias estadísticamente significativas (LogWorth > 2).

Por un lado, se incluyen los pacientes con afectación de vesículas seminales (pT3b) con una probabilidad de recidiva del 77,9% (Grupo 5). En los pacientes sin afectación de vesículas seminales (pT2/3a) el PSA ayuda a discriminar un grupo con una probabilidad de recidiva del 34,6% si el PSA al diagnóstico era ≤ a 10 ng/ml (Grupo 3) frente a otro con una probabilidad de recidiva del 58,7% cuando el PSA era >10 ng/ml antes de la cirugía (Grupo 4).

---

## RESULTADOS

---

Tabla 27. Distribución de los pacientes por grupo de recidiva.

Grupos de riesgo	N (%)
Grupo 1 (ISUP 1-2 y Margen negativo)	537 (50,4%)
Grupo 2 (ISUP 1-2 y Margen positivo)	145 (13,6%)
Grupo 3 (ISUP 3-5, pT2/3a y PSA $\leq$ 10)	214 (20,1%)
Grupo 4 (ISUP 3-5, pT2/3a y PSA > 10)	117 (11%)
Grupo 5 (ISUP 3-5 y pT3b)	52 (4,9%)

La Figura 27 muestra el análisis de Kaplan-Meier de los grupos definidos en el árbol de decisión. En la Tabla 28 se describe el riesgo de recidiva bioquímica de cada uno de los grupos en los 5 primeros años y posteriormente en los años 7, 10, 15 y 20 de seguimiento. Durante el primer y segundo año existe un solapamiento de varias de estas curvas siendo más evidente su separación a partir del tercer año. La supervivencia libre de recidiva a 3 y 5 años de los pacientes del grupo 1 es de 94,1% y 90,4% respectivamente comparado con los pacientes de los grupos 4 y 5 que para este mismo periodo son de 69,2% y 47,8% en los del grupo 4 y del 55,1% y 31,3% para los del grupo 5.

En la Tabla 29 se muestran los HR para cada una de estas curvas respecto al riesgo de recidiva bioquímica de los 5 grupos. Cuanto mayor es el grupo, mayor el riesgo de recidiva con diferencias significativas excepto entre los grupos 2 y 3 en el que no se observan estas diferencias (HR: 1,08). Los pacientes del grupo 5 (ISUP 3-5 y pT3b) tienen el mayor riesgo de recidiva, siendo éste 11,36 veces mayor que en los pacientes incluidos en el grupo 1 (ISUP 1-2 con márgenes negativos), más del triple que los pacientes de los grupos 2 y 3 (HR 3,3 y 3,55 respectivamente) y 1,6 veces mayor que los del grupo 4. Por otro lado, los pacientes del grupo 1 son los que menor riesgo de recidiva tienen en comparación con el resto de grupos.



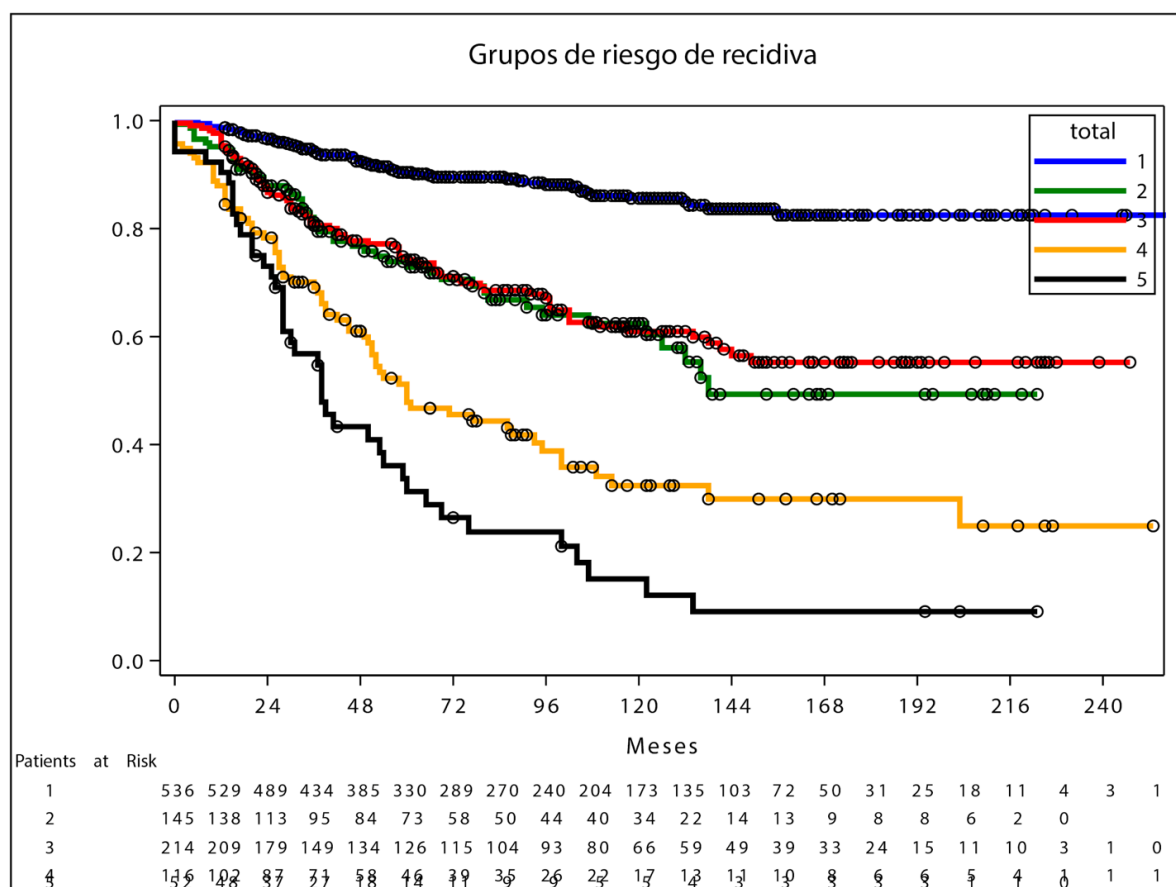


Figura 27. Curva de supervivencia libre de recidiva de los grupos anteriormente descritos en el árbol de decisión. Se demuestran diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $< 0,0001$ ) entre los grupos.

Tabla 28. Proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica estratificado por los grupos de riesgo de recidiva del árbol de decisión.

Tiempo (años)	Grupos de riesgo de recidiva				
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
1	98,7%	95,2%	95,3%	87,9%	90,4%
2	96,6%	87,9%	86,7%	78,3%	73%
3	94,1%	80,8%	80,5%	69,2%	55,1%
4	92,5%	76,7%	77,8%	61%	43,3%
5	90,4%	72,9%	74,2%	47,8%	31,3%
7	89,5%	66,8%	69,6%	44,4%	23,8%

## RESULTADOS

10	85,6%	62,4%	61%	32,4%	15,1%
15	82,5%	49,3%	55,2%	29,9%	15,1%
20	82,5%	--	55,2%	29,9%	--

Tabla 29. Relación del riesgo de recidiva entre cada uno de los grupos anteriormente descritos. Se marca con “\*” aquellos que demuestran diferencias estadísticamente significativas.

Riesgo relativo de recidiva bioquímica aplicados a los Grupos de riesgo	
<b>Grupo 5</b>	
Vs Grupo 1	11,36 (7,63-16,15)*
Vs Grupo 2	3,3 (2,17-5,03)*
Vs Grupo 3	3,55 (2,42-5,21)*
Vs Grupo 4	1,6 (1,09-2,36)*
<b>Grupo 4</b>	
Vs Grupo 1	7,09 (5-10)*
Vs Grupo 2	2,06 (1,42-2,99)*
Vs Grupo 3	2,22 (1,6-3,09)*
<b>Grupo 3</b>	
Vs Grupo 1	3,19 (2,28-4,47)*
Vs Grupo 2	1,08 (0,75-1,55)
<b>Grupo 2 vs Grupo 1</b>	3,43 (2,35-5)*

## GRUPOS DE SEGUIMIENTO

Para poder elaborar un esquema de seguimiento ajustado al riesgo, se realizó un subanálisis de estos datos realizando el árbol decisión con los grupos de riesgo como variable independiente y la recidiva bioquímica como variable dependiente, con límite en los 12 y 24 meses. Posteriormente, se realizó un ajuste de los grupos para evitar el sobreajuste que generan los árboles de decisión. De esta manera, se analizaron las características de los grupos de riesgo y si en un grupo <5% de los pacientes presentaban algún factor de riesgo adicional, se incluyeron en el grupo inmediatamente superior. En la Figura 28 se

observa la distribución de los pacientes en cuanto a los grupos y la variable recidiva bioquímica.

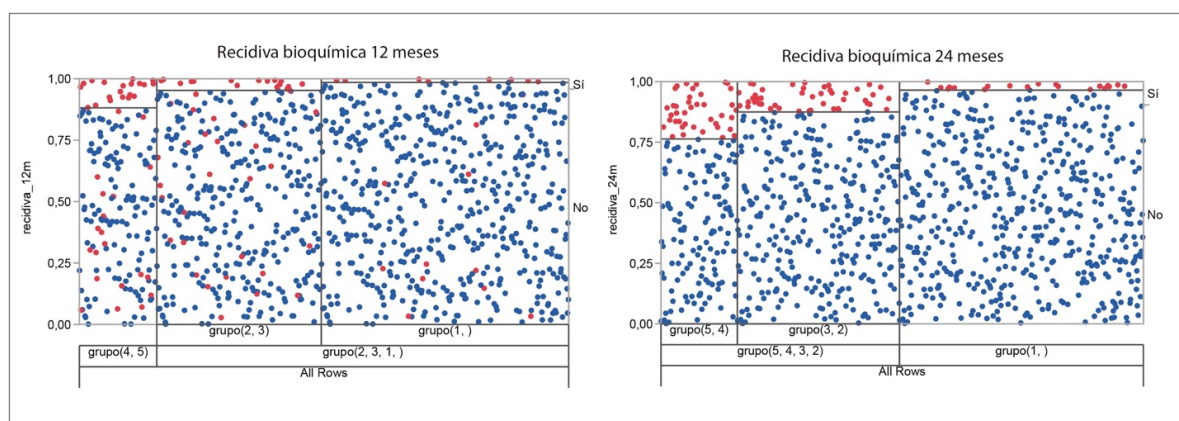


Figura 28. Distribución de la recidiva bioquímica en los grupos de riesgo definidos a los 12 y 24 meses. En total se definen 3 grupos de pacientes diferentes para estos periodos (grupo 1 vs grupo 2-3 vs grupo 4-5).

Si analizamos el árbol de decisión estableciendo el punto de corte de los pacientes que presentan recidiva tanto a los 12 meses como a los 24 meses, obtenemos 3 nodos diferentes. Tal y como muestra la Figura 29, el grupo 1 tiene una probabilidad de recidiva diferente a los grupos 2-3 y 4-5 que se comportan de manera similar en los dos primeros años. Los pacientes del Grupo 1, tienen una probabilidad de recidiva a los 12 y 24 meses del 1,5% y 3,5% respectivamente. En los pacientes del Grupo 2-3, esta probabilidad de recidiva a 12 y 24 meses es de 4,7% y 12,5%. Por último, los pacientes del Grupo 4-5, la probabilidad es del 11,8% en el primer año y del 23,6% a los 24 meses (Figura 30 y Tabla 30).

RESULTADOS

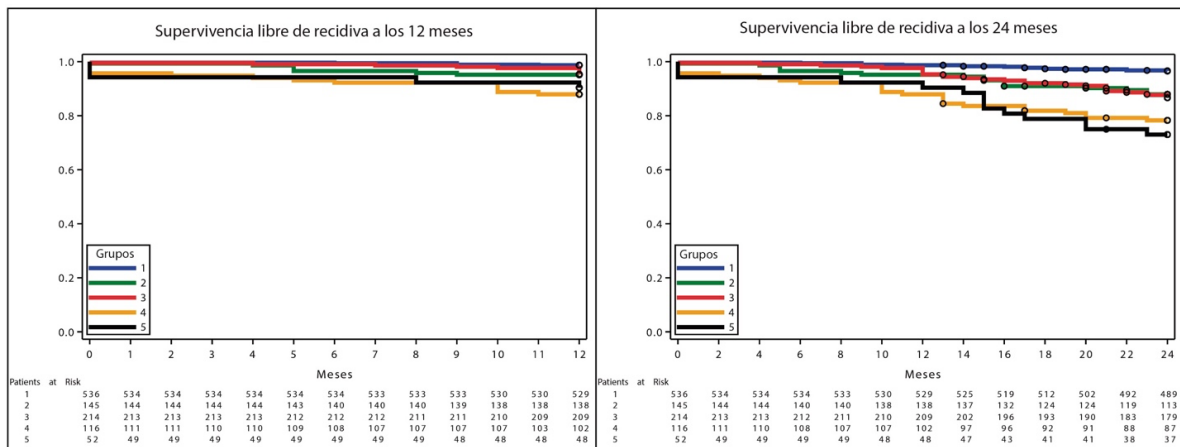
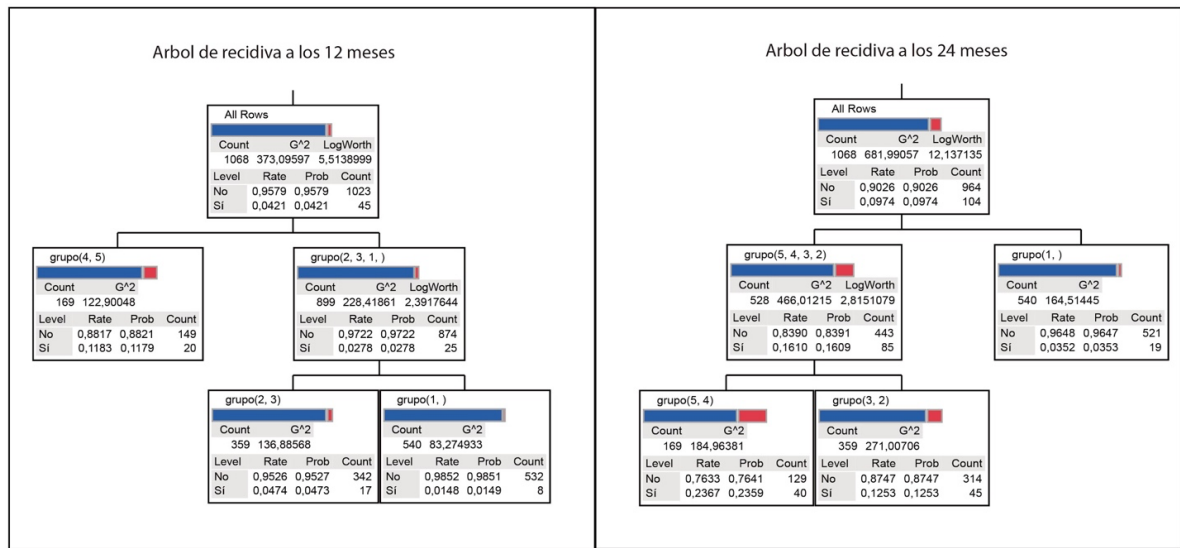


Tabla 30. Relación del riesgo de recidiva de cada uno de los grupos a los 12 y 24 meses. Se marca con “\*” aquellos con diferencias estadísticamente significativas.

	HR (IC 95%) a los 12 meses	HR (IC 95%) a los 24 meses
<b>Grupo 5</b>		
Vs grupo 1	7,69 (2,45-24,4)*	9,01 (4,46-18,2)*
Vs grupo 2	2,04 (0,01-6,45)	2,43 (1,2-4,93)*
Vs grupo 3	2,14(0,01-6,29)	2,23 (1,17-4,24)*
Vs grupo 4	1,27 (0,46-3,52)	1,27 (0,46-3,52)
<b>Grupo 4</b>		
Vs grupo 1	9,8 (3,95-24,4)*	7,25 (3,95-13,33)*
Vs grupo 2	2,59 (1,05-6,4)*	1,96 (1,06-3,62)*
Vs grupo 3	2,72 (1,21-6,14)*	1,79 (1,05-3,08)*
<b>Grupo 3</b>		
Vs grupo 1	3,6 (1,37-9,43)*	4,03 (2,23-7,3)*
Vs grupo 2	1,04 (0,4-2,76)	1,08 (0,01-1,99)
<b>Grupo 2 vs Grupo 1</b>	3,77 (1,32-10,75)*	3,7 (1,91-7,19)*

En un intento de sintetizar toda la información y con el objetivo de elaborar un esquema de seguimiento práctico, de acuerdo con los datos obtenidos a 12 y 24 meses los 5 grupos pueden organizarse en 3 grupos diferentes: grupo de riesgo bajo (grupo 1 de riesgo), intermedio (grupos 2 y 3) y alto (grupos 4-5).

La distribución de la presencia de PSA  $\geq 20$  ng/ml o afectación de vesículas seminales (pT3b) no viene especificada en los pacientes del grupo 1 ni grupo 2. En los pacientes del grupo 3 por otro lado, falta conocer la proporción de pacientes con afectación del margen quirúrgico. En la Tabla 31 se puede observar la proporción de pacientes con estas características. En cuanto al grupo 1, el 2,2% de los pacientes tenía afectación de las vesículas seminales o PSA al diagnóstico  $\geq 20$  ng/ml. En el grupo 2 esta proporción fue del 3,4% y 4,2% para afectación de vesículas seminales o PSA  $\geq 20$  ng/ml. En cuanto a los pacientes del grupo 3, el 45,2% tuvo márgenes positivos.

Tabla 31. Distribución de factores de riesgo en los grupos de riesgo de recidiva bioquímica

	pT3b	PSA $\geq$ 20ng/ml	Margen positivo
Grupo 1	12 (2,2%)	12 (2,2%)	0 (0%)
Grupo 2	5 (3,4%)	6 (4,2%)	145 (100%)
Grupo 3	0 (0%)	17 (14,5%)	52 (45,2%)

\*Ningún paciente de los grupos 1 y 2 tuvo pT3b y PSA  $\geq$  20 ng/ml simultáneamente.

Con esta información, se ajustaron los grupos de seguimiento, incluyendo 24 pacientes del grupo 1 y 11 del grupo 2 (pT3b o PSA diagnóstico  $\geq$  20 ng/ml) en el grupo de seguimiento de alto riesgo, ya que representan menos de un 5% de los pacientes de sus grupos respectivos. En el caso del grupo 3, la presencia de márgenes positivos o PSA  $>$  20 ng/ml fue mayor del 5% por lo que dichos pacientes se quedaron en el grupo de riesgo intermedio. En total, se incluyeron 1039 pacientes en este ajuste ya que 10 pacientes (0,09%) no pudieron ser incluidos en ninguno de los grupos al carecer de la información de variables fundamentales en la definición de uno u otro grupo de seguimiento.

La definición de los 3 grupos de seguimiento quedan de la siguiente manera:

- **Grupo de seguimiento de bajo riesgo:**
  - ISUP 1-2 + Margen quirúrgico negativo + PSA al diagnóstico  $<$  20 ng/ml + ausencia de afectación de vesículas seminales
- **Grupo de seguimiento de riesgo intermedio:**
  - ISUP 1-2 + Margen quirúrgico positivo y PSA  $<$  20 ng/ml
  - ISUP 3-5 sin afectación de vesículas seminales (pT2/3a) y PSA  $<$  10 ng/ml
- **Grupo de seguimiento de riesgo alto:**
  - Afectación de vesículas seminales (pT3b)
  - PSA al diagnóstico  $\geq$  20 ng/ml.
  - ISUP 3-5 + PSA al diagnóstico  $\geq$  10 ng/ml.

Como método de validación, se aplicó el test de CAPRA-S a los 3 grupos de seguimiento definidos y ajustados previamente. El CAPRA-S, comprende una serie de ítems que generan una puntuación del 0-12 en función del PSA al diagnóstico, el Gleason de la prostatectomía, la afectación linfática, la presencia de márgenes positivos, la afectación de vesículas seminales y extensión extracapsular. En ese trabajo, se agruparon las puntuaciones en tres grupos con diferencias en la tasa de recidiva bioquímica a 3 y 5 años (0-2 puntos, 3-5 puntos y  $\geq 6$  puntos). En la Tabla 32 se describe la puntuación CAPRA-S en cada uno de los grupos de seguimiento donde se observan diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación de CAPRA-S y los 3 grupos.

*Tabla 32. Distribución de pacientes y puntuación de CAPRA-S en los grupos de seguimiento.*

	N (%)	Media CAPRA-S (rango)	Mediana CAPRA-S (rango intercuartílico)	p-valor
Grupo riesgo bajo	507 (47,9%)	0,91 (0-4)	1 (0-1)	<0,0001
Grupo riesgo intermedio	378 (35,7%)	3,38 (2-7)	3 (2-4)	<0,0001
Grupo riesgo alto	173 (16,3%)	6,63 (4-11)	6 (5-8)	<0,0001

## ESQUEMA DE SEGUIMIENTO

Se realizó un análisis de supervivencia libre de recidiva bioquímica en los grupos de seguimiento definidos para comprobar que las diferencias se mantenían después del ajuste y también para conocer el riesgo de recidiva de cada uno de los grupos. En la Figura 31 se observan las curvas de supervivencia libre de recidiva de cada uno de los 3 grupos con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). La supervivencia libre de recidiva a 3 y 5 años (Tabla 33) es de 94,4% y 90,6% en los pacientes de riesgo bajo, 82,1% y 75,2% en los de riesgo intermedio y 64,4% y 42,6% en los de alto riesgo, respectivamente.

En cuanto al desarrollo de recidiva, el grupo de alto riesgo, presentó un riesgo 8,39 veces superior a los pacientes de riesgo bajo y 2,59 veces mayor que los de riesgo intermedio. Los pacientes del grupo de riesgo intermedio tuvieron más del triple (HR: 3,25) de riesgo de desarrollar recidiva que los pacientes de riesgo bajo (Tabla 34).

En nuestra serie, la mayor parte de los pacientes pertenecen al grupo de bajo riesgo de recidiva, por lo que para mantener el criterio de no aumentar en más del 20% el número de consultas totales que se realizan habitualmente en los primeros 5 años (en torno a 10-15 en función del protocolo). La disminución en el número de consultas en este grupo, tendrá un impacto mayor a nivel global en el número de consultas que se realizan a los pacientes intervenidos por cáncer de próstata (Tabla 35).



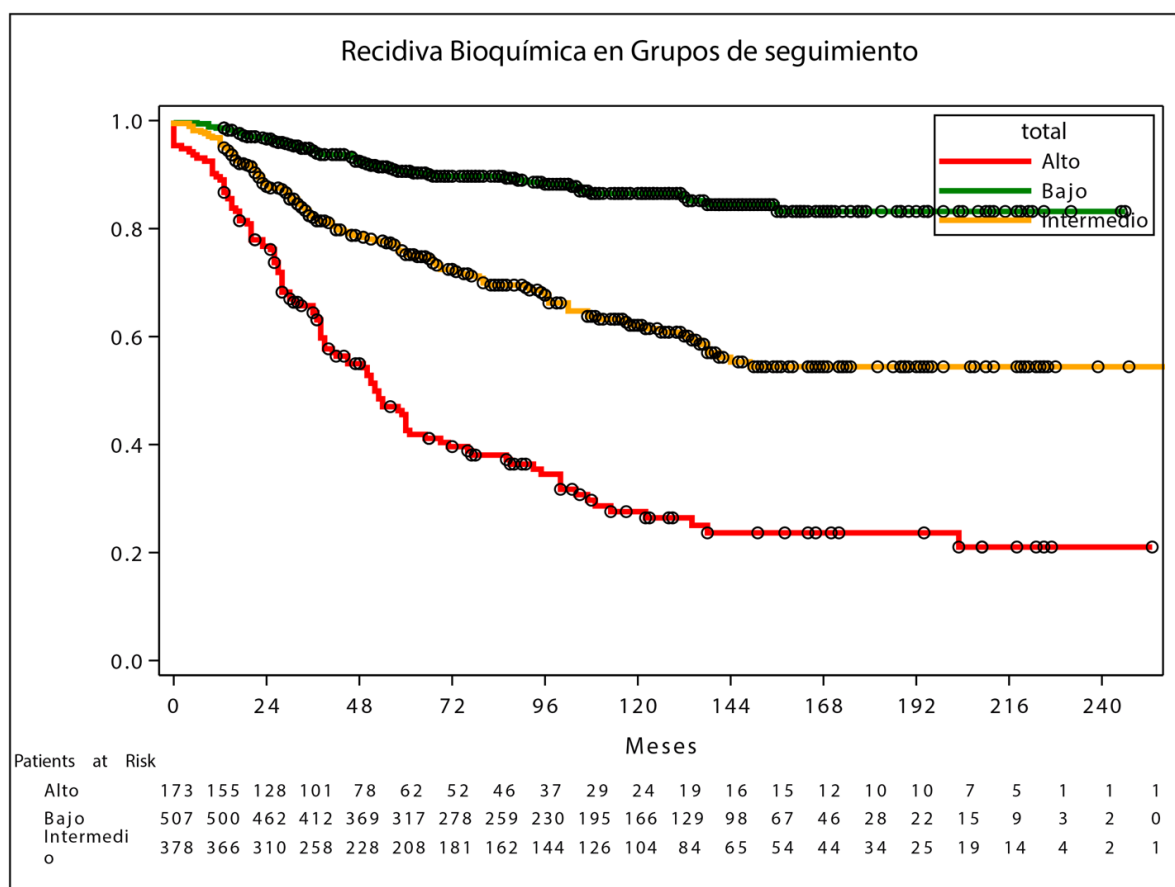


Figura 31. Curva de supervivencia libre de recidiva bioquímica de cada uno de los tres grupos de seguimiento. Se demuestran diferencias estadísticamente significativas (log-rank  $p < 0,0001$ ).

Tabla 33. Proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica de los grupos de seguimiento de riesgo bajo, intermedio y alto.

Tiempo (años)	Bajo	Intermedio	Alto
1	98,6%	95,5%	89%
2	96,6%	87,8%	76,1%
3	94,4%	82,1%	64,4%
4	92,4%	78,4%	54,9%
5	90,6%	75,2%	42,6%
7	89,7%	69,5%	37,2%
10	86,5%	62,1%	26,4%
15	83,2%	54,4%	23,7%

*Tabla 34. Relación del riesgo de desarrollo de recidiva bioquímica de cada uno de los grupos de riesgo. Se marca con "\*\*\*" las diferencias estadísticamente significativas.*

	<b>Hazard Ratio (IC 95%)</b>
Grupo Riesgo Alto vs Bajo	8,39 (6,09-11,56)*
Grupo Riesgo Alto vs Intermedio	2,59 (2-3,35)*
Grupo Riesgo Intermedio vs Bajo	3,25 (2,37-4,44)*

En los pacientes de riesgo bajo de recidiva, se propone un esquema de seguimiento durante el primer año de dos visitas, una a los 3 meses para confirmar la presencia de un  $PSA \leq 0,1$  ng/ml y otra a los 12 meses de la cirugía (Figura 32). Posteriormente, se propone un seguimiento anual durante los primeros 5 años. A partir del año 5, se puede valorar el alta, ya que el riesgo de recidiva es menor del 1% adicional cada año. El alta de la consulta de urología a los 5 años en el grupo de bajo riesgo, se realizará en los pacientes con expectativa de vida < 10 años o con más de 75 años.

En los pacientes de riesgo intermedio de recidiva, el seguimiento es algo más intenso ya que presentan una tasa mayor de recidiva incluso después de los 10 años del tratamiento. Durante los tres primeros años, se realizará un seguimiento cuatrimestral. Entre los años 4 y 5, semestral y a partir del 5º año, anual hasta el 10º año. Es en este momento, se puede considerar el alta de la consulta de urología si el paciente tiene una expectativa de vida < 10 años o una edad > 75 años.

Tabla 35. Esquema de seguimiento ajustado al riesgo de recidiva en el cáncer de próstata.

Tiempo (años)	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
1	3 meses y 12 meses	Cada 4 meses	Cada 3 meses
2	Anual	Cada 4 meses	Cada 3 meses
3	Anual	Cada 4 meses	Cada 4 meses
4	Anual	Semestral	Cada 4 meses
5	Anual	Semestral	Cada 4 meses
5-10	Alta*	Anual	Semestral
> 10	Alta	Anual si < 75 años*	Anual
Total consulta/paciente en los primeros 5 años	6 consultas	13 consultas	20 consultas

\*Si el paciente es mayor de 75 años o con expectativa de vida < 10 años se valorará el alta de la consulta de urología

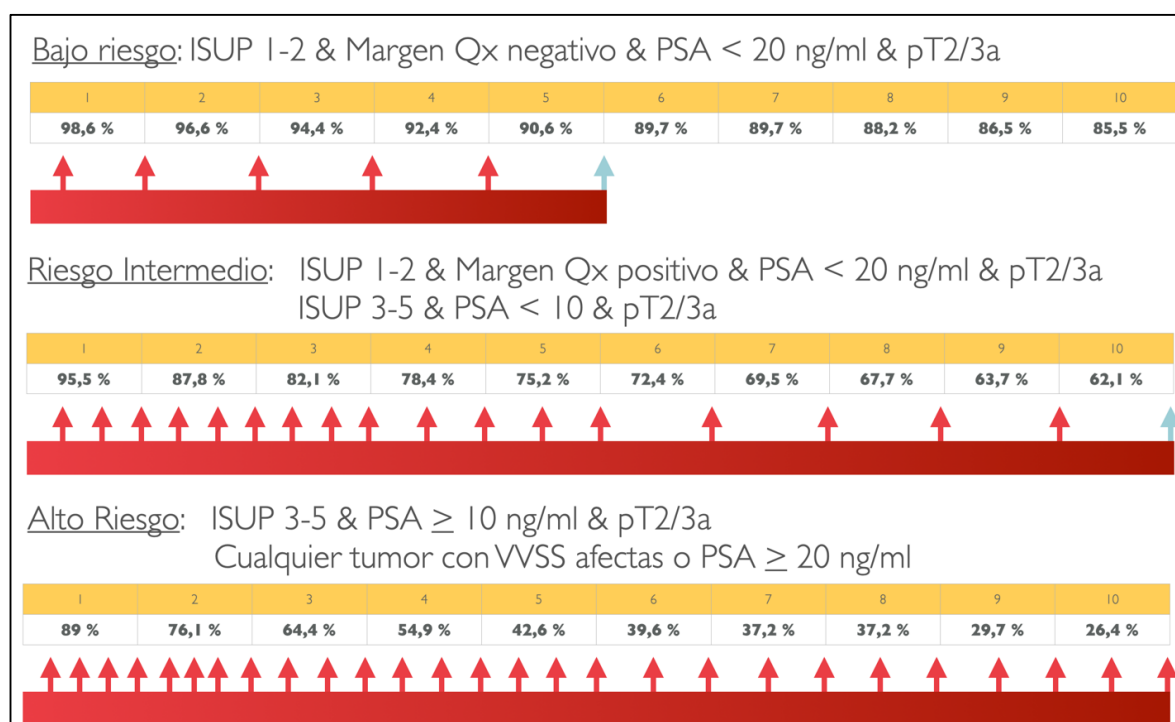


Figura 32. Representación gráfica del esquema de seguimiento ajustado al riesgo de recurrencia en los 3 grupos con el riesgo de recurrencia estimado para cada uno de ellos en el periodo descrito.

En los pacientes de riesgo alto se propone el seguimiento más estrecho de los tres grupos. Durante los dos primeros años, se realizará un seguimiento trimestral. Posteriormente, entre los años 3-5, el seguimiento será cuatrimestral ya que un 20% de los pacientes recidiva durante este periodo. A partir del 5º año, se realizará seguimiento semestral. En los pacientes sin recidiva bioquímica más allá de los 10 años de tratamiento, el seguimiento será anual.

Con un protocolo como el de la EAU o el que se sigue en el HGUGM, en la serie de 1068 pacientes se realizarían entre 10.680 y 15.870 consultas. Con nuestro esquema, el total de consultas sería de 11.416, de las cuales, 3.042 corresponden a los pacientes de riesgo bajo, 4.536 en los de riesgo intermedio y 3.460 en los pacientes de riesgo alto. Con este esquema se consigue por lo tanto disminuir un 10,9% el número de visitas los 5 primeros años respecto al protocolo del HGUMG (12.816 vs 11.416) mientras que se incrementa un 6,9% el número de controles del esquema de la Asociación Europea de Urología (10.068 vs 11.416).

# DISCUSSION

---

## *DISCUSSION*

---

## PERFIL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL

### CARACTERÍSTICAS PERIOPERATORIAS

El cáncer de próstata constituye la neoplasia maligna más frecuente en el varón. Además, en más de un 80-90% de los pacientes se diagnostica de manera localizada, siendo por lo tanto subsidiario de tratamiento con intención curativa<sup>1</sup>. Actualmente no existe consenso sobre el manejo de la enfermedad localizada, ya que hay diferentes alternativas de tratamiento en función del estadio, las características del paciente y el grupo de riesgo del tumor. La prostatectomía radical, con o sin linfadenectomía, es una de las alternativas con mejores resultados oncológicos. Además, el control bioquímico de la enfermedad, medido con niveles casi indetectables de PSA, permite detectar precozmente la recurrencia en el cáncer de próstata tras cirugía<sup>55</sup>.

Para una correcta interpretación de los resultados, conviene conocer las similitudes y diferencias con otras series de pacientes. Cabe destacar, que los pacientes sometidos a cirugía en nuestra serie abarcan un periodo de tiempo de casi 20 años (1996-2015). Aunque esto pudiese suponer una limitación por posibles cambios en el manejo de la enfermedad, lo más destacable en el periodo, es la migración en cuanto al tipo de abordaje. En concreto, en el análisis por quinquenios, el abordaje laparoscópico aumenta considerablemente hasta representar a más del 50% en el periodo de 2011-2015. En la misma línea, se ha publicado un estudio<sup>104</sup> sobre la evolución de la prostatectomía radical en la Comunidad Autónoma de Madrid y el abordaje laparoscópico representa el 56,8% en el año 2012.

En cuanto a las variables perioperatorias, tanto la edad media al diagnóstico, como el PSA o el estadio, son similares a otras series publicadas. En un trabajo publicado en 2011<sup>105</sup>, se describen las características demográficas de 19.462 pacientes sometidos a

prostatectomía radical por cáncer de próstata entre 2008-2009 en centros de Europa y Estados Unidos donde la mediana de edad es de 62 años, similar a los 63,2 años de nuestra serie. Por otro lado, la media de PSA al diagnóstico de nuestra serie fue de 8,9 ng/ml con casi 3 de cada 4 pacientes con un valor menor a 10 ng/ml. De manera similar, Tewari et al.<sup>106</sup> en una revisión sistemática de 400 estudios que incluyen 286.876 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica, laparoscópica o robótica obtuvieron una mediana de edad entre 60,6 y 61,8 años con una media de PSA al diagnóstico ligeramente inferior a la de nuestra serie, siendo de 6,3-7,9 ng/ml.

Si comparamos nuestros datos demográficos y perioperatorios con otras series de pacientes, tal y como se muestra en la Tabla 36, se observan muchas similitudes y alguna diferencia. Es importante recalcar, que en los pacientes del HGUGM, cabría esperar un perfil de tumor menos agresivo, ya que se excluyeron del análisis aquellos pacientes con ganglios afectados por tumor y persistencia de PSA. Sin embargo, al comparar el Gleason de la prostatectomía radical de nuestra serie con otras, se observa que no es así. Por ejemplo, la proporción de pacientes con Gleason < 7 de nuestra serie es del 27,5%, similar al de los pacientes de la serie italiana de Di Pierro<sup>107</sup> y algo mayor que los analizados por Ryu et al.<sup>108</sup> en Corea del Sur, de 27% y 18,5% respectivamente. Esta similitud en el perfil de pacientes, se mantiene en los pacientes de alto riesgo, con Gleason > 7 del 20,7% en nuestra serie frente al 21,3-22% de las series anteriormente mencionadas.

Por otro lado, la mayor parte de las series publicadas en referencia a población de hospitales de Estados Unidos (EEUU), los datos en cuanto al perfil de tumor, son diferentes a nuestra serie. En general, exceptuando la serie publicada por Toujier et al.<sup>109</sup> donde el 38% de los pacientes tienen un Gleason < 7, la mayor parte de los estudios comprenden una población con una puntuación de Gleason en la prostatectomía radical < 7 de aproximadamente la mitad de los pacientes tratados. Además, la proporción de pacientes con Gleason > 7 en la pieza de anatomía patológica, es mayor en los pacientes intervenidos en el HGUGM comparado con los trabajos publicados en EEUU, siendo del 20,7% en nuestra serie en comparación con el 7-14%.



Tabla 36. Relación de las variables perioperatorias de los pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata en diferentes estudios.

	N	Edad (media en años)	PSA (media en ng/ml)	Gleason AP (%)	Márgenes + (%)	pT
Toujier 2008 <sup>109</sup>	1430	59	5,3	<7 (38%) 7 (55%) >7 (7%)	11%	pT3a: 26-32% pT3b: 4-6%
Kordan 2010 <sup>110</sup>	1244	61,5	6	<7 45,3% 7 40,6% >7 14,1%	20-31%	pT3a: 28,3% pT3b: 11,6%
Frøehner 2013 <sup>111</sup>	2754	64,9	6,4-10,4	--	--	--
Tewari 2003 <sup>112</sup>	300	60-63,1	6,4-7,3	<7 (52%) 7 (35%) >7 (13%)	23%	pT3a: 7% pT3b: 6%
Rassweiler 2003 <sup>113</sup>	657	65	10,4-14,6	No especificado	--	--
Ryu 2013 <sup>108</sup>	865	64,9	9,7-10,1	<7 (18,5%) 7 (60,2%) >7 (21,3%)	--	pT3a: 26,4% pT3b: 9,1%
Rocco 2009 <sup>114</sup>	360	63	6,9	--	22-25%	pT3: 24% pT4: 3%
Di Pierro 2011 <sup>107</sup>	150	64,3	7,5	<7 (27%) 7 (51%) >7 (22%)	16-32%	pT3: 24%
Tewari 2012 <sup>106</sup>	286.876	60,6-61,8	6,3-7,9	<7 (43-79%)* 7 (34,1-39,9%)* >7 (7,5-8,4%)*	16,2-24,2%	pT3: 7,5-8,4%
HGUGM	1068	63,2	8,9	<7 (27,5%) 7 (52,4%) >7 (20,1)	27,3%	pT3a: 14,1% pT3b: 6,6%

\*Los datos corresponden al Gleason de la biopsia y no de la pieza de anatomía patológica

Es posible que esta discrepancia se deba a diferencias en la práctica clínica entre los hospitales de EEUU y los europeos o asiáticos. Un ejemplo, podría ser la predisposición de algunos urólogos a enviar a los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de alto riesgo al servicio de oncología radioterápica para tratamiento combinado ante el riesgo de un tumor localmente avanzado. Existen trabajos donde la tasa de márgenes positivos en tumores localmente avanzados puede alcanzar el 50%<sup>115</sup> y la cirugía en estos tumores, se asocia a una mayor morbilidad<sup>29</sup>. Por otro lado, los estudios aleatorizados en fase III de la SPCG-7<sup>116</sup> y en 2011 el PR07<sup>117</sup> permitieron establecer una evidencia nivel 1 de la radioterapia con hormonoterapia como tratamiento de elección en el cáncer de próstata localmente avanzado. Sin embargo, de acuerdo con datos recientes, se estima que el manejo del cáncer de próstata de alto riesgo y localmente avanzado debería ser multimodal, ya que parece mejorar los resultados oncológicos y funcionales en esta población<sup>118</sup>. Sirva como ejemplo, un trabajo de 2019 publicado por Reichard et al.<sup>119</sup> donde se observa que la supervivencia global de los pacientes de alto y muy alto riesgo manejados por un comité multidisciplinar es 16,9 meses mayor en promedio en comparación con una cohorte similar obtenida de pacientes de la SEER tratados con cirugía o radioterapia.

Uno de los factores con mayor impacto en la recidiva bioquímica, es la presencia de márgenes quirúrgicos en la pieza de prostatectomía radical. Aunque un margen positivo está relacionado con el desarrollo de recidiva bioquímica, queda por determinar su peso en el pronóstico de la enfermedad. En los últimos años, se han introducido cambios importantes en cuanto a la manera de describirlos pasando de una distribución binomial (margen positivo o negativo), a intentar determinar la presencia de margen unifocal o multifocal, la extensión del mismo o el grado de agresividad tumoral afectado en el margen<sup>120,121</sup>. Según una revisión sistemática publicada en 2013<sup>122</sup>, se estima que la media de márgenes positivos es del 15% (rango entre el 6,5%-32%). Esta variabilidad en los porcentajes, dependen del tipo de tumor (cuanto más agresivo, mayor riesgo de margen positivo) así como de la experiencia del cirujano. En nuestra serie, el porcentaje de márgenes positivos del 27,3% es concordante con los resultados de esa revisión y similar a otras series (Tabla 36). Nuestra tasa de márgenes positivos, si bien no es excesiva, es ligeramente

superior a la media descrita del 15% aunque dentro del rango (inferior al 32%). Esto puede estar relacionado con el tipo de práctica clínica de nuestro centro, así como al perfil de paciente sometido a cirugía en la que hay una mayor proporción de pacientes de alto riesgo. En cuanto a la experiencia del cirujano, igual que en otros centros públicos de España con residentes, estos realizan de manera habitual muchos de los pasos más importantes de la cirugía. Además, en contraposición a las series publicadas, donde es habitual que el procedimiento quirúrgico sea realizado por un único cirujano, los pacientes de nuestra serie fueron intervenidos por varios miembros del equipo, con grados de experiencia y destreza dispares.

Por lo tanto, parece que el perfil de paciente sometido a prostatectomía radical en nuestro centro se parece al publicado en series de pacientes en centros de EEUU y Europa. Además, la tasa de márgenes positivos de nuestra serie está dentro de los límites de otras series, a pesar de tener un perfil de pacientes con Gleason de mayor grado y la variabilidad en el número de cirujanos, inherente al tipo de práctica que se realiza en el HGUGM. Es interesante considerar estos factores a la hora de interpretar y extrapolar los resultados de este trabajo, ya que nuestra serie se parece mucho al tipo de paciente que es sometido a cirugía radical por cáncer de próstata en otros centros.

## CONTINENCIA Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Los resultados funcionales son medidos en la mayoría de los estudios en términos de continencia y disfunción eréctil. En términos generales, resulta muy difícil comparar estos resultados con otras series ya que no existen formas homogéneas de recoger los datos ni definiciones universales. La mayoría de los estudios recogen datos de manera retrospectiva, a través de cuestionarios validados. En los últimos años, se ha recomendado medir estos resultados mediante los PRO (“patient reported outcomes”) o lo que es lo mismo, mediante la experiencia de los pacientes y no del médico, sobre el impacto en las diferentes esferas de los tratamientos realizados<sup>123</sup>. En nuestro caso, no se emplearon cuestionarios validados

y la información se recogió de manera retrospectiva, exponiéndose a sesgos y pérdida importante de los datos.

En primer lugar, respecto de las erecciones, hay que tener en cuenta que la incidencia del cáncer de próstata aumenta con la edad, de la misma manera que lo hace la disfunción eréctil. Es frecuente que los pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical presenten cierto grado de disfunción eréctil. Esto está en concordancia con los resultados de un metaanálisis publicado en 2009<sup>124</sup> donde la incidencia de disfunción eréctil en los pacientes sometidos a prostatectomía radical oscila entre el 14% y el 90%. En otra revisión de un año antes, se aprecia que hay una tasa de disfunción eréctil muy amplia, entre el 12%-96%, siendo el urólogo un factor importante, ya que ésta es más elevada en los centros donde operan varios cirujanos en comparación con las series de un único cirujano<sup>125</sup>. En nuestra serie, sólo hay disponibles datos sobre la disfunción eréctil en el 38,3% de los pacientes. En estos pacientes, la tasa de disfunción eréctil fue del 78,1%. Si bien este dato puede parecer alto, no se dispone de la información de muchos pacientes por las limitaciones inherentes a la recogida de datos de manera retrospectiva, ni es posible conocer la tasa de disfunción eréctil previa al tratamiento. Tampoco se recoge cuál es la proporción de pacientes en los que se realizó una técnica de preservación de los haces neurovasculares.

En segundo lugar, otro de los factores que más impactan la calidad de vida en la prostatectomía radical es la continencia de orina. La tasa de continencia tampoco está bien definida y existe mucha variabilidad en los diferentes estudios en función del punto de corte para determinar si un paciente está continente o no. Disponemos de información sobre la continencia en el 79,6% de los pacientes de nuestra serie. Si consideramos continente aquel paciente que no tiene ninguna pérdida, la tasa es del 73,4%. Sin embargo, este porcentaje asciende hasta el 86% si incluimos en la definición a los pacientes que ocasionalmente tienen alguna pérdida, aunque sin necesidad de compresa de seguridad. Esta definición, que en muchos estudios es la que se conoce como “0 pads”, no siendo la mejor, es la más utilizada para establecer la tasa de continencia tras la cirugía.

La continencia de orina en un paciente sometido a prostatectomía radical depende de muchos factores que no han sido incluidos en nuestro análisis. Por un lado, factores prequirúrgicos, como son la edad elevada, el índice de masa corporal  $>30$  o la realización de una cirugía previa se han asociado a peores tasas de continencia, intraoperatorios y postquirúrgicos. Novara et al. en su trabajo con 308 prostatectomías radicales robóticas encontró una relación directamente proporcional entre la edad del paciente y la incontinencia de orina<sup>126</sup>. En otro estudio, los pacientes con un índice de masa corporal  $>30$  ó  $<30$  presentan una tasa de continencia a los 6 meses, definida como “0 pads” de 47% y 91,4% respectivamente<sup>127</sup>. Por el contrario, otros autores no han sido capaces de demostrar una tasa de incontinencia relacionada con la obesidad<sup>128,129</sup>. Tampoco se conoce el impacto de las posibles maniobras quirúrgica relacionados con una mejor continencia, como son la preservación de los haces neurovasculares o del cuello vesical, evitar la apertura de las fascias endopélvicas, las maniobras de reconstrucción o la longitud uretral, entre otras<sup>130</sup>. A pesar de todo, la tasa de continencia de pacientes que no precisan compresa de nuestra serie, es del 86%. Datos de pacientes sometidos a prostatectomía radical robótica, tienen tasas de continencia entre el 69% y el 96%<sup>131</sup>. Esta variabilidad puede estar relacionada con muchos de los factores anteriormente mencionados. La tasa de continencia de nuestra serie, está además influida por la práctica clínica en la que participan de manera sistemática diferentes cirujanos y residentes de diferentes años.

En cuanto a la continencia y la disfunción eréctil, los datos de los que disponemos no son muy diferentes con los de otras series publicadas. Sin embargo, existen muchos factores que deben ser considerados a la hora de interpretar estos resultados. Por un lado, la ausencia de datos de la mayor parte de los pacientes en cuanto a la disfunción eréctil podría suponer un sesgo de selección. Además, el número de urólogos implicados en los procedimientos quirúrgicos también puede suponer una limitación. Por otro lado, tampoco se analizaron de manera individual los factores preoperatorios, intraoperatorios y postquirúrgicos relacionados con la continencia ni se aplicaron cuestionarios validados para homogeneizar el resultado.

## MORTALIDAD GLOBAL Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA

Es importante poner en perspectiva, cuando se valora cualquier enfermedad tumoral, la mortalidad global y cáncer específica. A nivel global, el cáncer de próstata constituye la segunda causa de muerte por cáncer en varones<sup>1</sup>. Sin embargo, cuando un paciente es tratado mediante prostatectomía radical, la proporción de pacientes que fallecen por cáncer de próstata suele ser inferior al 10%<sup>132</sup>. La probabilidad de muerte por cáncer de próstata tras prostatectomía radical es muy variable ya que existen factores, tales como el estadio, la edad, el PSA antes de la cirugía o la agresividad del tumor con impacto significativo en la tasa de mortalidad<sup>133</sup>. Otro factor muy importante es el seguimiento, ya que el tiempo hasta el desarrollo de metástasis y muerte suele ser mayor a 10 años desde que el paciente presenta recidiva bioquímica tras la cirugía<sup>134</sup>.

En nuestro trabajo, la mediana de seguimiento desde la cirugía fue de 7 años y medio, con pacientes con un seguimiento de más de 20 años. La mortalidad global fue del 8,6% y la mortalidad por cáncer de próstata del 1,8%. Existen varios trabajos retrospectivos, en pacientes intervenidos, con cifras de mortalidad global y cáncer específica similares. En la serie de Albersten et al.<sup>135</sup>, con un seguimiento de 13,3 años, la mortalidad global fue de 24% y la cáncer específica del 13%. Boorjian et al.<sup>136</sup> observan una mortalidad global y por cáncer del 23% y 8% respectivamente. En la Tabla 37, se aprecian diferencias con algunas series de pacientes. Esto se debe a varios factores. Por un lado, el tiempo de seguimiento, que en nuestra serie es de 7,5 años de mediana, mientras que en otras con tasas de mortalidad mayores, llegan incluso a 15 años. Por otro lado al perfil de paciente ya que en la serie del HGUGM se excluyeron los pacientes con afectación ganglionar y con persistencia de PSA tras la cirugía que tienen peor pronóstico.

Tabla 37. Mortalidad global y por cáncer de próstata en estudios retrospectivos de pacientes sometidos a prostatectomía radical.

	Mortalidad global	Mortalidad cáncer próstata	Seguimiento
Albertsen 2007 <sup>135</sup>	24%	13%	10 años
Boorjian 2011 <sup>136</sup>	23%	8%	10 años
Hoffman 2013 <sup>137</sup>	35%	--	15 años
Merino 2013 <sup>138</sup>	6,3%	1,9 %	7 años
Sukumar S. 2014 <sup>139</sup>	20%	0,9%	8 años
HGUGM	8,5%	1,8%	7,5 años

## RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PROSTATECTOMÍA RADICAL

### RELEVANCIA DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA

Es importante recalcar, que en la prostatectomía radical existe una alta variabilidad en la tasa de mortalidad en las diferentes series publicadas. Esto se debe a la constante evolución en las opciones de tratamiento, desde que se interviene al paciente, que han demostrado impacto directo en la supervivencia de los pacientes. Si estas maniobras, como son la realización de radioterapia de rescate o adyuvante o el inicio de bloqueo androgénico no se realizan de manera homogénea, puede llevar a conclusiones erróneas cuando interpretamos los datos. De manera adicional, en los últimos años, se han publicado numerosos estudios que han demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata. El empleo de fármacos como el acetato de abiraterona, la enzalutamida o más recientemente, el olaparib o la apalutamida, se utilizan cada vez con mayor frecuencia en pacientes con una recurrencia del cáncer de próstata y se asocian a una mayor

supervivencia<sup>140-144</sup>. Por último, gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen, se puede detectar precozmente la recurrencia y así ofrecer a los pacientes radioterapia e incluso rescates quirúrgicos en los estadios iniciales y se desconoce todavía el impacto de estas maniobras en la supervivencia<sup>145</sup>. Es por ello, que desde el punto de vista oncológico, la eficacia del tratamiento se mide teniendo en cuenta el tiempo hasta el desarrollo de recidiva bioquímica. Por ello, la recidiva bioquímica es la variable más empleada para establecer la recurrencia en los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

En nuestra serie, todos los pacientes tuvieron al menos un año de seguimiento desde la cirugía, siendo la mediana de 90 meses con más de 20 años de seguimiento en algunos pacientes. La tasa de recidiva de nuestra serie a los 5 años fue del 25%, siendo similar a la mayor parte de las series publicadas (Tabla 38). La tasa de recidiva bioquímica es variable, con cifras que oscilan entre el 20-40%<sup>146,147</sup>. En centros de gran volumen, se ha observado que la tasa de recidiva a 5 años es ligeramente inferior a la de nuestra serie<sup>148,149</sup>. Existen varios factores que pueden explicar este hecho, como son la experiencia del cirujano en la tasa de márgenes positivos o la vía de abordaje así como la definición del punto de corte para establecer la recurrencia bioquímica. Por el contrario, en uno de los estudios más importantes, publicado por Kattan et al. en el año 1998, se observa una tasa de recurrencia, definida como PSA > 0,4ng/ml del 27%<sup>150</sup>, similar al 27,6% observado en nuestra serie. En otro trabajo, la tasa de recurrencia a 5 años está entre el 18 y el 28,7%, en función del punto de corte de PSA establecido, siendo el valor de 0,4 ng/ml, el que mejor se asocia a progresión clínica<sup>151</sup>.



Tabla 38. Principales series de pacientes intervenidos por cáncer de próstata localizado, tasa de recurrencia bioquímica y tiempo hasta la aparición de la recurrencia. RBQ = Recurrencia bioquímica.

	Nº de pacientes	Definición RBQ (ng/ml)	% Recidiva (años)	Años hasta Recidiva
Pound 1999 <sup>89</sup>	1997	0,2 x 1	15 (15)	3,5
D'Amico 2006 <sup>134</sup>	1095	0,2 x 2	33 (5)	
Iselin 1999 <sup>152</sup>	1242	0,5 x 1	20 (8)	2,4
Roehl 2004 <sup>153</sup>	3478	0,2 x 2	18 (10)	3,2
Jhaveri 1999 <sup>154</sup>	1132	0,2 x 2	19 (10)	1,9
Roberts 2001 <sup>155</sup>	2809	1 x 0,4	31 (10)	2,4
Hull 2002 <sup>147</sup>	1000	2 x 0,4	14,7 (10)	
Ward 2003 <sup>156</sup>	3903	0,4 x 1	33 (10)	
Bianco 2003 <sup>157</sup>	1746	0,4 x 1	23 (10)	
HGUGM	1068	0,4 x 1	27,6 (7,5)	3,8

## FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA

El estudio de los factores de riesgo de recurrencia bioquímica tras la prostatectomía radical es fundamental para el correcto manejo de los pacientes con cáncer de próstata. Tras la cirugía, surgen de manera natural dos incógnitas: cuál es el riesgo de desarrollar una recurrencia y qué pronóstico tiene. De la respuesta adecuada a estas dos cuestiones, deriva el manejo de los pacientes bien mediante observación, radioterapia adyuvante o de rescate y/o bloqueo hormonal. Se han publicado numerosos trabajos que tienen como objetivo

responder a esas dos preguntas, sin embargo, actualmente no existe consenso sobre el mejor abordaje de estas cuestiones .

Respecto al riesgo de desarrollar recurrencia, varios autores, a través del análisis retrospectivo han elaborado modelos predictivos o nomogramas, que nos permiten conocer con bastante precisión cuál es el riesgo de recurrencia bioquímica en un paciente determinado. Estos modelos, algunos validados externamente con un índice de concordancia superior al 70%, han establecido factores de riesgo en pacientes antes y después de la cirugía que permiten predecir el riesgo de recurrencia<sup>101,102,158-161</sup>.

La edad, incluida en numerosos modelos para predecir la recurrencia antes de la cirugía, no es un factor de riesgo de recidiva en nuestra serie. De la misma manera en algunos modelos realizados en pacientes intervenidos, tampoco la edad es una variable relevante para predecir la recurrencia<sup>102</sup>. En el estudio univariante, la distribución en los grupos de riesgo de D'Amico, la invasión perineural o la linfadenectomía se asociaron a un mayor riesgo de recidiva. Sin embargo, estas variables no se asocian a un riesgo mayor de recurrencia en el estudio multivariante. En el caso de la linfadenectomía, se debe a que los grupos no son homogéneos. En la Tabla 23 del apartado de resultados, se demuestra que los pacientes con linfadenectomía, constituyen un grupo de mayor riesgo ya que tienen un PSA mayor y tumores más agresivos, siendo esta la causa de la recurrencia y no la realización de linfadenectomía en sí misma la que aumenta el riesgo de recurrencia. Con los grupos de D'Amico ocurre algo similar, ya que en su definición incluyen la mayor parte de las variables que aumentan la recurrencia en el estudio multivariante.

En el análisis multivariante, obtenemos que tanto el incremento del PSA al diagnóstico y a los 3 meses, la presencia de margen quirúrgico positivo en la pieza, el Gleason elevado de la pieza y el estadio T local elevado, están relacionados con el desarrollo de recurrencia bioquímica. Estas variables ya han sido descritas en profundidad por otros autores como factores de riesgo de recidiva bioquímica tras la prostatectomía radical y se incluyen en muchos de los modelos anteriormente mencionados. En la Tabla 39, se observa

que los factores analizados en nuestra serie, son similares a los publicados en otros trabajos. El Gleason (ISUP) elevado de la pieza de prostatectomía radical, la presencia de márgenes quirúrgicos afectados, afectación de las vesículas seminales, así como el estadio pT o el PSA a los 3 meses, son las variables postoperatorias más relevantes a la hora de predecir el desarrollo de recurrencia bioquímica. El PSA a los 3 meses, ha sido descrito como un valor asociado al riesgo de recurrencia<sup>162</sup>. En otro estudio, los pacientes con un PSA < 0,01 ng/ml tras la cirugía tienen un riesgo <4% de recurrencia en los dos primeros años<sup>163</sup>. En un análisis retrospectivo de 213 pacientes sometidos a prostatectomía radical robótica, la determinación de PSA ultrasensible >0,01 ng/ml tras la cirugía se relaciona con un riesgo de recurrencia 3,8 veces mayor en comparación con los pacientes con valores <0,00005 ng/ml<sup>164</sup>.

*Tabla 39. Factores de riesgo de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical descritos en las principales herramientas de predicción disponibles.*

	Kattan 1999	Stephenson 2005	CAPRA-S 2011	HGUGM
<b>Núm. pacientes</b>	996	1881	3873	1068
<b>Definición RB</b>	PSA > 0,4 ng/ml	PSA > 0,4 ng/ml	PSA > 0,2 ng/ml	PSA > 0,4 ng/ml
<b>Factores de riesgo</b>	PSA diagnóstico Gleason PR ECE MQ+ VVSS+ N+	PSA diagnóstico Gleason PR ECE MQ+ VVSS+ N+ Tratamiento adyuvante	PSA diagnóstico Gleason PR Estadio pT MQ+ VVSS+ N+	PSA diagnóstico PSA 3 meses Gleason PR Estadio pT VVSS+ MQ+
<b>Tasa libre de RB</b>	71% a los 5 años	79% a los 10 años	78% a los 5 años	75,1%

## GRUPOS DE RIESGO DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA

A finales del siglo XX, D'Amico et al.<sup>27</sup> proponen la estratificación en grupos de los pacientes antes de ser sometidos a cirugía o radioterapia por cáncer de próstata en función del riesgo de recurrencia. Posteriormente, la Universidad de San Francisco elabora el CAPRA-USCF score, en base a un análisis retrospectivo de 1439 pacientes de la base de datos CaPSURE, se elabora una escala de 0-10 en función de la edad, el Gleason de la pieza, el estadio T, la edad y la biopsia. La probabilidad de estar libre de recurrencia a 5 años oscila entre el 85% para los pacientes con una puntuación entre 0-1 al 8% para los pacientes entre 7-10<sup>101</sup>. Este mismo grupo, en el año 2011 elabora el CAPRA-S para pacientes sometidos a prostatectomía radical. Se trata de una escala entre 0-12 puntos que permite estratificar a los pacientes en 3 grupos de riesgo de recidiva (0-2 puntos, 3-5 y  $\geq 6$ )<sup>102</sup>. Esta escala, ha sido validada externamente<sup>161</sup> con un índice de concordancia de 0,8 y es útil también para predecir el riesgo de desarrollar metástasis y muerte por cáncer de próstata<sup>165</sup>.

La definición de grupos de riesgo de recurrencia tiene relevancia clínica e implicaciones en el manejo de la enfermedad. En los pacientes tras prostatectomía radical, la presencia de varios factores de riesgo se asocia a una tasa de recurrencia bioquímica de hasta el 80% en 10 años, siendo además un argumento importante a la hora de decidir si el paciente debe recibir radioterapia adyuvante<sup>166</sup>. Existen cuatro ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer de próstata, en los que se observa que la radioterapia adyuvante mejora alrededor de un 20% el riesgo de desarrollar recurrencia bioquímica<sup>166-169</sup>, siendo el grupo pacientes con pT3, Gleason 8-10 y margen quirúrgico positivo los que más se benefician de este abordaje<sup>168</sup>. Sin embargo, a pesar de disminuir el riesgo de recurrencia, ninguno de los estudios ha demostrado beneficio en la supervivencia global y la dosis de radioterapia superior a 60 Gy, no está exenta de toxicidad genitourinaria. Por otro lado, algunos estudios retrospectivos que han comparado la radioterapia de rescate precoz (es decir, con un PSA < 0,5 ng/ml) con la radioterapia

adyuvante, han demostrado que se evita el tratamiento de la mitad de los pacientes sin un impacto significativo en la tasa de metástasis y supervivencia global<sup>170</sup>. Actualmente, los resultados de los estudios fase III RADICALS y RAVES que comparan la tasa de recurrencia de la radioterapia de rescate y adyuvante, no han demostrado diferencias significativas entre los dos abordajes en términos de recurrencia bioquímica<sup>171</sup>. En cualquier caso, todos estos estudios coinciden en que administrar la radioterapia con cifras de PSA lo menores posibles mejora el pronóstico de los pacientes.

En nuestro trabajo se definen en total 5 grupos de riesgo de recurrencia bioquímica. Los grupos 2 y 3 se podrían tratar como uno solo, ya que, aunque están definidos por factores de riesgo diferentes, presentan tasas de recidiva equivalentes a lo largo de todo el seguimiento. En la Tabla 40 se recoge la proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica de los nomogramas y escalas más utilizadas en pacientes tras prostatectomía radical. Los porcentajes que se asocian al nomograma de Kattan y Stephenson, corresponden a la aplicación de las variables de los grupos de HGUGM. El rango de esos porcentajes se ha calculado añadiendo o quitando factores de riesgo que no definen los grupos de nuestro estudio pero tienen una relevancia importante en la tasa de recidiva en dichos nomogramas.

La presencia de diferentes factores de riesgo permite agrupar a los pacientes según la tasa de recidiva. Se observa que existe una relación directamente proporcional entre el grupo y el riesgo de recidiva bioquímica. Estas diferencias también se han observado en otros trabajos. En la escala CAPRA-S<sup>102</sup>, los pacientes con puntuación < 3 presentan una tasa de recurrencia a 5 años en torno al 10%. En nuestra serie, la tasa es muy parecida (9,4%) y el 14,4% de los pacientes del grupo 1 (ISUP 1-2 y margen quirúrgico negativo) recurren a los 5 y 10 años, respectivamente. Si aplicamos reglas similares en los nomogramas de Kattan<sup>172</sup> y Stephenson<sup>160</sup>, observamos que la tasa de recidiva también es menor del 10% en los pacientes con estos factores de riesgo. La tasa de recurrencia en los grupos 2 y 3 de nuestra serie es inferior al 30% a 5 años, comparado con la escala CAPRA-S, este porcentaje oscila entre el 42,9% para aquellos que tienen 5 puntos, siendo la

## DISCUSION

proporción de pacientes libres de recidiva a 5 años del 72,8% si la puntuación es igual a 3. En cuanto a los nomogramas de Kattan y Stephenson <sup>160</sup>, se mantiene el descenso en la proporción de pacientes libres de recidiva si aplicamos los criterios de nuestra serie para los grupos 2 y 3. Por último, se identifica tanto en la serie del HGUGM como en las otras series un perfil de pacientes con un riesgo de recidiva superior al 50% en los primeros 5 años pudiendo llegar a ser mayor del 80% a los 10 años en función de los factores de riesgo presentes tras la cirugía.

*Tabla 40. Proporción de pacientes libres de recidiva bioquímica de las herramientas más relevantes estratificados en función de los grupos de riesgo definidos en nuestro estudio*

Grupos HGUGM	CAPRA-S	Kattan 1999	Stephenson 2005 <sup>160</sup>	HGUGM
<i>Tasa libre de RBQ</i>	<i>5 años</i>	<i>7 años</i>	<i>10 años</i>	<i>5, 7 y 10 años</i>
<b>Grupo 1</b>	83,3-94,5% (2-0 puntos)	95-98%	95-97%	5a: 90,4% 7a: 89,5% 10a: 85,6%
<b>Grupos 2 y 3</b>	42,9-72,8% (5-3 puntos)	42-93%	71-95%	5a: 72,9-74,2% 7a: 66,8-69,6% 10a: 61-62,4%
<b>Grupo 4</b>	0-25,9% (12-6 puntos)	15-81%	35-86%	5a: 47,8% 7a: 44,4% 10a: 32,4%
<b>Grupo 5</b>		1-19%	7-53%	5a: 31,3% 7a: 23,8% 10a: 15,1%

Por lo tanto, nuestro trabajo clasifica a los pacientes en 4 grupos respecto al riesgo de recidiva bioquímica. Además, al comparar estos grupos con pacientes de series similares, mantienen una tasa de recidiva similar cuando aplicamos las variables a los nomogramas o escalas disponibles. En resumen, hay un perfil de pacientes de bajo riesgo, con tumores de bajo grado, PSA bajo y ausencia de otros factores de riesgo de recidiva cuya tasa de recurrencia a 5 y 10 años no excede el 10-15%. Hay otro perfil de pacientes de riesgo intermedio-bajo con una tasa de recurrencia a 5 años del 30% que aumenta hasta aproximadamente el 40% a 10 años. En tercer lugar, se podría definir un grupo de riesgo intermedio-alto con tasas a 5 y 10 años de 50-70% respectivamente. Por último se identifica un grupo, menos numeroso, de alto riesgo con tasas de recidiva superiores al 60% a 5 años y superiores al 80% a 10 años.

## SEGUIMIENTO AJUSTADO AL RIESGO

Además de ser capaces de identificar pacientes con un mayor riesgo de recidiva bioquímica tras la cirugía, es muy importante, de cara al manejo y al seguimiento de la enfermedad, conocer cuál es el pronóstico de la recurrencia. Ese pronóstico se mide en riesgo de progresión a metástasis y el impacto en la supervivencia global y cáncer específica. En varios estudios, se ha observado que el PSA > 0,4 ng/ml tras cirugía es el factor que mejor predice el desarrollo de metástasis con un 74% de los pacientes afectados a los 10 años<sup>92,94</sup>. Otro factor importante a tener en cuenta, es la edad a la que se desarrolla la recidiva ya que se ha observado que la mediana hasta el desarrollo de metástasis es de 8 años con otros 5 años de mediana adicionales hasta el fallecimiento<sup>89</sup>. Se asume una mejoría de estos datos a día de hoy, ya que los pacientes pueden acceder a terapias en estadios avanzados con impacto en la supervivencia. Si a esto le sumamos que a partir de los 75 años, de acuerdo con los datos publicados en el INE ([www.ine.es](http://www.ine.es)) la esperanza de vida de un varón es inferior a los 10 años, parece razonable plantear, sobre todo en los

pacientes de riesgo bajo e intermedio detener el seguimiento si han llegado a esta edad tras más de 5-10 años libres de recurrencia.

Otro dato a tener en cuenta a la hora de elaborar un plan de seguimiento depende del momento donde es más probable que tenga lugar la recurrencia tras el tratamiento. Se ha observado un riesgo mayor durante los primeros años tras la cirugía siendo este inferior al 20% a partir del 5 año<sup>173</sup>. En un estudio reciente, se diseñó un nomograma para conocer la probabilidad condicionada de desarrollar recurrencia tras prostatectomía radical y se observó que los pacientes que permanecen libres de recurrencia más años, tienen un menor riesgo de recurrir, a pesar de tener varios factores de riesgo<sup>174</sup>. Es por ello que en el esquema actual se prioriza el seguimiento en los primeros años ya que el riesgo es mayor y un menor tiempo desde la cirugía hasta la recidiva, empeora el pronóstico oncológico.

Actualmente no está claro que el desarrollo de recidiva bioquímica tras la prostatectomía radical, tenga un impacto relevante en la supervivencia global<sup>175</sup>. Un metaanálisis reciente, permite identificar factores de riesgo relacionados con la progresión a metástasis y la mortalidad. En este trabajo, se concluye que la presencia de márgenes quirúrgicos, un Gleason elevado en la prostatectomía, el pT elevado, un tiempo de duplicación de PSA corto (PSA-DT) y el PSA previo a la radioterapia de rescate elevado se asociaban de manera significativa con el desarrollo de metástasis. Respecto a la mortalidad, el Gleason elevado, un tiempo corto desde la cirugía hasta el desarrollo de la recidiva y el PSA-DT bajo, aumentan el riesgo de muerte global y por cáncer de próstata<sup>95</sup>. Con estos datos, la EAU ha propuesto una clasificación en grupos pronósticos para los pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical. En ella, diferencia un grupo de bajo riesgo de desarrollar metástasis y de mortalidad por cáncer de próstata, con un Gleason en la prostatectomía  $< 8$  y un PSA-DT  $> 1$  año. En contraposición, definen un grupo pronóstico de alto riesgo con Gleason  $\geq 8$  y PSA-DT  $\leq$  a 12 meses<sup>96</sup>. Esta clasificación ha sido recientemente validada en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía radical<sup>176</sup>.



Por lo tanto, hay evidencia de que existen perfiles de pacientes con diferente riesgo de desarrollar recidiva bioquímica. Existe un grupo de pacientes con un riesgo muy bajo de recurrencia, metástasis y muerte por cáncer de próstata. Por otro lado, hay otro grupo que no sólo tienen un elevado riesgo de recidiva en los primeros años, sino una mayor tasa de desarrollo de metástasis y de mortalidad por cáncer de próstata. Además, la detección precoz de la recurrencia en ese grupo de alto riesgo, tiene impacto en el manejo y en el pronóstico de la enfermedad, ya que la radioterapia de rescate cuando el PSA es bajo puede mejorar la supervivencia<sup>170</sup>.

Las guías de práctica clínica, a pesar de esta evidencia, no concretan un seguimiento diferencial para los diferentes grupos de pacientes, dejando a criterio de cada médico la periodicidad de la determinación de PSA<sup>30,55</sup>. Esto entraña riesgos importantes y seguimientos poco eficientes, ya que por un lado, se realiza seguimiento estrecho a pacientes con una probabilidad muy baja de recurrencia y menor aún de metástasis o muerte por cáncer de próstata. Por otro lado, encontramos un perfil de pacientes de alto riesgo y mal pronóstico en los que la detección de la recurrencia puede no realizarse en el momento adecuado.

Los grupos de seguimiento definidos en base a los pacientes de HGUGM, persiguen 3 objetivos:

1. Evitar seguimiento en pacientes que no se benefician del mismo
2. Identificar precozmente los pacientes de mayor riesgo
3. Mejorar el manejo de la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical

### SEGUIMIENTO EN RIESGO BAJO

Este grupo de pacientes incluye aquellos con PSA al diagnóstico < 20 ng/ml junto con ISUP 1-2 en la prostatectomía radical, margen quirúrgico negativo y ausencia de afectación de vesículas seminales. Es el grupo más numeroso, ya que incluye al 47,9% de

los pacientes intervenidos. Esta proporción, como ya se ha dicho antes es similar a la de otras series de pacientes<sup>109-115</sup>. La tasa libre de recurrencia a 5 años es del 90,6% disminuyendo únicamente un 3,9% adicional en los siguientes 5 años. Si aplicamos la escala CAPRA-S a este grupo obtenemos una mediana de puntuación de 1, equivalente a una tasa libre de recurrencia a 5 años del 91%. En estos pacientes, el riesgo de recurrencia en el primer año es del 1,4% con un aumento del 2% total cada año hasta los 5 años. Por ello, tras una determinación de PSA entre el primer y tercer mes tras la cirugía, sería suficiente con un seguimiento anual. Si a los 5 años de seguimiento, el PSA se mantiene indetectable, el riesgo de recurrencia en los siguientes años, sería inferior al 5%. Asumiendo el riesgo de una recurrencia tardía en un paciente de buen pronóstico, podríamos valorar el alta de la consulta de urología en estos pacientes. Para ello, sería importante tener en cuenta la edad del paciente ya que si es menor de 75 años o tiene una expectativa de vida inferior a 10 años en el momento de la recidiva, el riesgo de desarrollo de metástasis o el impacto en la expectativa de vida es mínimo.

El esquema de seguimiento de este grupo, limita el número de consultas en los primeros 5 años a un total de 6, que comparado con las 10-15 que se realizan de manera habitual, implica una disminución de más del 50% de las consultas en un grupo que por otro lado, es el más numeroso y representa casi la mitad de los pacientes. Este esquema, aunque a priori pudiese implicar una disminución en el número de consultas a nivel global, lo que nos permite es dirigir los recursos para conseguir un seguimiento más intenso en los pacientes que más se benefician. Teniendo en cuenta únicamente el riesgo de recurrencia, podríamos incluso, plantear un esquema de seguimiento más laxo, ya que un 15% a 10 años con un pronóstico favorable lo permitiría. Sin embargo, dado que se trata de una cirugía con un impacto relevante a nivel funcional y en calidad de vida, parece prudente ofrecer un seguimiento anual los primeros 5 años para el manejo de dichas secuelas.

## SEGUIMIENTO EN RIESGO INTERMEDIO

El grupo de riesgo intermedio, incluye a pacientes con ISUP 1-2 en la prostatectomía radical con margen quirúrgico afectado y PSA < 20 ng/ml y aquellos pacientes con ISUP 3-5 con PSA < 10 ng/ml y ausencia de afectación de vesículas seminales. En nuestra serie este grupo representa el 35,7% del total. La mediana de CAPRA-S es de 3 puntos, que corresponde con una tasa libre de recurrencia a 5 años del 72,8% y la tasa libre de recurrencia de nuestro grupo es del 75,2%. Se propone un esquema de seguimiento que incluye 13 consultas en los primeros 5 años, mientras que de manera habitual se realizan entre 10-15. El riesgo de recurrencia de este grupo en los dos primeros años es del 12,2%, mayor que el 9,4% del grupo de seguimiento bajo en los primeros 5 años. Es por eso que este grupo requiere un seguimiento más estrecho.

Nuestro esquema define un seguimiento cuatrimestral durante los tres primeros años. Con esto se persigue el diagnóstico precoz de la recidiva, disminuyendo el riesgo de iniciar tratamiento con PSA > 0,5 ng/ml y así impactar favorablemente en el pronóstico oncológico. En un análisis retrospectivo, se observó que el tiempo desde la cirugía hasta la aparición la recurrencia tenía un impacto significativo en la mortalidad por cáncer de próstata, siendo esta del 8,4-9,1% si la recurrencia tenía lugar en los primeros 3 años frente al 3,8% si era a partir del 5º año<sup>177</sup>. Además, en los pacientes del grupo intermedio que recurren en los primeros 5 años, el 70,6% lo hace en los primeros 36 meses, adquiriendo por lo tanto mayor importancia el seguimiento estrecho en este periodo. Por otro lado, el seguimiento de los años 4 y 5 sería semestral y como el riesgo de recurrencia se mantiene, con tasa libre de recurrencia a los 10 años del 62,1%, se recomienda PSA anual entre los 5-10 años. Cuanto mayor es el tiempo que un paciente permanece sin recurrencia, menor es el riesgo de desarrollarla, eso junto con el pronóstico que tiene una recurrencia tardía en términos de metástasis y muerte por cáncer de próstata, anima a plantear el alta en los pacientes tras 10 años<sup>174</sup>. No obstante, el esquema contempla la posibilidad de mantener un seguimiento anual en pacientes seleccionados con una expectativa de vida elevada y varios factores de riesgo a partir de los 10 años.

## SEGUIMIENTO EN RIESGO ALTO

El grupo de seguimiento de riesgo alto incluye a todos los pacientes con afectación de vesículas seminales (pT3b), los pacientes con ISUP 1-2 y margen positivo con PSA  $\geq 20$  ng/ml y los pacientes con ISUP 3-5 con PSA  $\geq 10$  ng/ml. Es el grupo menos numeroso en las series de prostatectomía radical y en la nuestra representa el 16,3% de los pacientes. Respecto a la mediana de la puntuación CAPRA-S, esta es de 6 puntos, equivalente a una tasa libre de recurrencia a 5 años del 25,9%. Este dato contrasta con la tasa libre de recurrencia a 5 años de 42,6% en nuestra serie, más parecida a la tasa de una puntuación CAPRA-S de 5 puntos (tasa libre de recurrencia a 5 años 42,5%). Esto puede deberse a que en el CAPRA-S, a diferencia de nuestra serie, se incluye la presencia de afectación linfática como variable independiente (excluidos del análisis en nuestro trabajo). En cualquier caso, estamos ante un grupo de pacientes que no solo tiene un riesgo elevado de recurrencia, sino que por sus características, es probable que esta tenga lugar en los primeros años y su detección y tratamiento precoz mejore pronóstico.

En este grupo de elevado riesgo, el seguimiento estrecho es especialmente importante. El esquema propuesto, contempla un total de 20 consultas durante los primeros 5 años. El objetivo principal, es la detección precoz de la recurrencia. Esto supone un aumento considerable en el número de consultas respecto al seguimiento estándar, sin embargo, el beneficio potencial, así como la disminución del número de consultas en el grupo de bajo riesgo, permite mantener un número total de consultas dentro de los límites establecidos. Como los primeros años acumulan la mayor parte de las recidivas y la aparición en los primeros dos años tiene importancia en el pronóstico, consideramos que los pacientes deben ser seguidos de manera trimestral los primeros 24 meses. Posteriormente, ante la persistencia del riesgo, se propone un seguimiento cada 4 meses hasta el año 5. Durante los 3-5 años, se observa que la tasa de pacientes libres de recurrencia disminuye del 64,4% hasta el 42,6%, por lo que parece justificado mantener el seguimiento estrecho en este periodo. Entre los 5-10 años tras la cirugía, se observa que persiste un elevado riesgo de recurrencia ya que la tasa de pacientes libres de ella, cae del

42,6% al 26,4%. Es decir, algo menos de la mitad de los pacientes libres de recidiva a los 5 años, tienen una recurrencia en los siguientes 5 años. En pacientes de alto riesgo, el tiempo hasta la aparición de recidiva bioquímica está relacionado con la progresión clínica y la muerte por cáncer de próstata<sup>178</sup>, por ello podemos asumir un seguimiento espaciado a partir del quinto año, con controles semestrales. Por último, a partir del año 10, el seguimiento sería anual ya que aunque menor, el riesgo de recurrencia se sigue manteniendo a largo plazo.

## VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL SEGUIMIENTO PERSONALIZADO

En el manejo de cualquier cáncer, tras el tratamiento primario con intención curativa, existe un riesgo de recurrencia. Por eso, todos los tumores tienen elaborado un plan de seguimiento tras este tratamiento<sup>179</sup>. El esquema de seguimiento, pretende detectar la recurrencia, manejar los efectos secundarios derivados del tratamiento y monitorizar la salud global del paciente. En cuanto al riesgo de recurrencia, este dependerá tanto del tipo de cáncer como de las características concretas del mismo, del tipo de tratamiento administrado y de las ventajas que aporta la detección de la recurrencia en términos de calidad de vida y manejo. El seguimiento generalmente se basa en la exploración física, la determinación de marcadores biológicos o moleculares y técnicas de imagen. Dado que en algunos casos, la supervivencia tras el tratamiento puede ser muy prolongada, la mayor parte de los tumores realizan un seguimiento individualizado en función del riesgo de recurrencia<sup>180,181</sup>.

### VENTAJAS EN EL SEGUIMIENTO DEL GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO

El seguimiento adaptado al riesgo en el cáncer de próstata, aporta importantes ventajas en el diagnóstico precoz y el manejo de los pacientes tras la prostatectomía radical en los pacientes con mayor riesgo. Hasta hace poco, el urólogo se encontraba frente a un

dilema de difícil solución: con un aumento progresivo de las cifras de PSA tras la cirugía, la única opción razonable, consiste en administrar radioterapia de rescate, añadiendo la “urgencia clínica” que impone el saber que se debe administrar con el menor PSA posible. El riesgo de retrasar esta radioterapia, con las implicaciones que tiene en el pronóstico, ha llevado a muchos especialistas a considerar la radioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo. Por otro lado, la evidencia de estudios retrospectivos y los primeros resultados de estudios aleatorizados RAVES y RADICALS, indica que la administración de radioterapia precoz (con PSA < 0,5 ng/ml), permite un control similar en términos de recidiva bioquímica comparado con la radioterapia adyuvante, evitando el sobretratamiento en aproximadamente la mitad de los pacientes y reduciendo hasta un tercio la toxicidad genitourinaria<sup>182</sup>. Este manejo, lleva implícito una monitorización estrecha de las cifras de PSA en el grupo candidato a radioterapia adyuvante. Sin embargo, actualmente no se ha propuesto un esquema de seguimiento para este grupo de pacientes a pesar de que en nuestro análisis presentan un riesgo mayor a 8 veces de recurrencia comparado con el grupo de riesgo bajo.

Otro cambio importante en el diagnóstico y manejo de la recurrencia, lo aportan las nuevas técnicas de imagen. En los pacientes con recurrencia bioquímica, la mayor parte de las pruebas dirigidas a diagnosticar la localización de la misma, son negativas cuando el PSA es menor a 2 ng/ml<sup>183</sup> siendo por lo tanto, la radioterapia sobre el lecho prostático, la única opción de tratamiento en este escenario. Sin embargo, los nuevos ligandos y marcadores nucleares están cambiando esta realidad. Los resultados publicados en una revisión reciente, demuestran que el PET-TC con PSMA-Ga<sup>68</sup> permite detectar la localización de la recurrencia bioquímica cuando el PSA es menor a 1 ng/ml en aproximadamente la mitad de los pacientes<sup>58</sup>. En otro estudio, realizado en pacientes con prostatectomía y recidiva bioquímica con PSA < 1 ng/ml<sup>184</sup>, se observa que el 19% de los pacientes tienen lesiones fuera de la pelvis. Esto, pone de manifiesto dos avances, que es posible conocer la localización de la recurrencia con PSA < 1 ng/ml, siendo susceptible de tratamiento con radioterapia y que además existe una proporción de pacientes con

enfermedad a distancia en el momento de la recurrencia que explicaría la falta de respuesta al tratamiento local.

En este sentido, el seguimiento adaptado al riesgo ofrece ventajas importantes. De la misma manera que permite seleccionar pacientes subsidiarios de radioterapia de rescate precoz, un seguimiento personalizado en pacientes de riesgo intermedio y alto tiene la ventaja potencial de identificar pacientes que se puedan beneficiar de un diagnóstico precoz. La posibilidad de localizar la recurrencia cuando el PSA es menor a 1 ng/ml, aporta el beneficio potencial de un tratamiento dirigido sobre las zonas sospechosas. Actualmente se desconoce el impacto pronóstico en términos de supervivencia y desarrollo de metástasis de este tratamiento precoz. Sin embargo, como ocurre en otros escenarios en el cáncer de próstata, es razonable pensar que en pacientes de mal pronóstico, el tratamiento precoz de la recurrencia, se asocie a un resultado oncológico más favorable. No obstante, para resolver esta incógnita es necesario el diseño y desarrollo de estudios prospectivos de los que actualmente no disponemos.

### VENTAJAS EN EL SEGUIMIENTO DEL GRUPO DE BAJO RIESGO

El grupo de seguimiento de bajo riesgo tiene tres características que lo hacen especialmente interesante: representan el más numeroso, con cifras en torno al 50%<sup>109-115</sup>, son los que menor riesgo de recurrencia tienen, con cifras inferiores al 10% a 5 años y su pronóstico oncológico, es el más favorable<sup>96</sup>. Por todo ello, constituye un grupo en el que se plantea un seguimiento más espaciado con ventajas tanto para el paciente como para el sistema de salud.

En cuanto a las ventajas para el paciente, permite transmitir una información relevante desde el punto de vista oncológico en el momento que obtenemos los datos de PSA y anatomía patológica entre el primer y tercer mes de la cirugía. Se ha descrito que los pacientes con cáncer de próstata experimentan ansiedad antes de conocer el resultado del PSA antes de la consulta<sup>185</sup>. En los PROs publicados del estudio ProtecT, hasta un 20% de

los pacientes tuvieron ansiedad<sup>186</sup>. Por lo tanto, es posible, que disminuyendo el número de controles se pueda mejorar este aspecto. Por otro lado, el horizonte de un alta de seguimiento del cáncer de próstata a los 5 años sin recurrencia, así como la posibilidad de transmitir una información adaptada al pronóstico, podrían ser muy beneficiosos para la calidad de vida del paciente.

Aunque el riesgo de recurrencia a partir de los 5 años existe, es inferior al 5% en este grupo de bajo riesgo. Además, el pronóstico oncológico a largo plazo es muy favorable con tasas de metástasis a 10 años del 7%<sup>187</sup>. En el escenario de un cáncer de próstata oligometastásico y hormonossensible, algunos estudios describen supervivencias globales en torno al 90% a 5 años<sup>188</sup>. Aun así, el esquema de seguimiento, contempla que en pacientes seleccionados de este grupo, se pueda mantener un seguimiento anual hasta los 10 años. Además, el concepto de “alta” no implica una ausencia de seguimiento, sino que este puede ser realizado de manera habitual por su médico de cabecera, evitando así duplicidades en este aspecto.

El cáncer de próstata, es una de las enfermedades más importantes por las implicaciones económicas que entraña, debido a su incidencia elevada y al aumento de los costes derivados de las diferentes alternativas de tratamiento. En un estudio de coste realizado en Francia, se estimó que el coste medio durante los primeros cinco años en un paciente con cáncer de próstata era de 12.731€, de los que aproximadamente un 10% se adjudican al seguimiento<sup>189</sup>. En otro estudio que compara el coste de las diferentes estrategias de seguimiento, se observa que durante los primeros 5 años, este coste oscila entre 852 y 1.149€<sup>190</sup>.

Se han propuesto diferentes esquemas de seguimiento con el objetivo de disminuir los costes sin impactar en la calidad de la atención. En un estudio reciente, se revisa la tasa de recurrencia en base a esquemas de seguimiento realizados por distintos profesionales, no observándose diferencias si el seguimiento lo realiza el urólogo, el médico o el profesional de enfermería<sup>191</sup>. Es posible, que combinando un seguimiento por parte del médico de



cabecera, junto con una disminución en el número de consultas, se consiga un ahorro importante a nivel económico en el seguimiento. Si a todo esto añadimos, que el cáncer de próstata representa el tumor más prevalente en el varón y que la mayoría se diagnostican en estadio localizado, es probable que el impacto económico de un menor seguimiento en pacientes seleccionados, suponga un ahorro relevante en el coste total. Para conocer el impacto económico real, sería necesario elaborar un estudio comparativo de costes de los diferentes esquemas de seguimiento.

Un esquema de seguimiento ajustado al riesgo ofrece ventajas muy importantes en cuanto al manejo de la recurrencia por cáncer de próstata. Permite mejorar el pronóstico, ya que facilita la detección y tratamiento precoz en los pacientes de mayor riesgo. También ayuda a identificar pacientes candidatos a técnicas de imagen novedosas, abriendo la posibilidad de realizar tratamientos individualizados. Por otro lado, al identificar un grupo de pacientes con riesgo de recurrencia muy bajo, libera a estos de un seguimiento poco eficiente con las consiguientes ventajas psicológicas y económicas que de ello derivan.

## LIMITACIONES Y SESGOS

Este trabajo de investigación, presenta algunas limitaciones y algunas incógnitas que merecen ser consideradas. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, realizado en un único centro y durante un largo periodo de tiempo, con los sesgos que ello implica. Lo más destacable respecto al periodo de tiempo del estudio, es que se han producido varios avances muy importantes, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad, con aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata. Para minimizar el impacto, aunque se analizaron estos resultados, no se han tenido en cuenta a la hora de establecer recomendaciones basadas en la supervivencia cáncer específica o tiempo hasta desarrollo de metástasis.

Respecto al manejo del cáncer de próstata, en esta serie han participado profesionales con grados de experiencia y destreza diferentes que pueden tener un efecto en los

resultados perioperatorios, funcionales y oncológicos. Aunque esto pudiese constituir una limitación, puede considerarse una fortaleza, ya que refleja de manera más realista los resultados de la práctica clínica habitual en un centro de gran volumen en España. Otra limitación es que no se dispone de una revisión de la anatomía patológica de las piezas de prostatectomía ni de un patólogo dedicado. Además, en los últimos años también se han publicado estudios que han modificado la interpretación y reporte de la agresividad tumoral. Por otro lado, en cuanto a los márgenes de la pieza quirúrgica o la presencia de extensión extracapsular, no se recogieron variables importantes como el Gleason del margen o la longitud así como el grado de extensión extracapsular.

En cuanto al esquema de seguimiento, las ventajas, aunque probables, deben ser demostradas y validadas en otras series de pacientes. Para ello, sería necesario analizar este esquema en un estudio prospectivo. Por las limitaciones inherentes al seguimiento que se realiza de manera habitual, se desconoce cuál sería el esquema de seguimiento óptimo para detectar la recurrencia en los pacientes con cáncer de próstata. Para solucionar este inconveniente, el diseño de ese estudio debería contemplar un seguimiento homogéneo e intensivo en todos los pacientes y a partir del mismo definir un esquema de seguimiento óptimo para cada grupo de riesgo. En los pacientes de bajo riesgo, con el aumento de la vigilancia activa y el tratamiento focal, es posible actualmente constituyan un grupo menos numeroso, limitando por lo tanto el beneficio del número de consultas propuesto.

Con el esquema que se propone, desconocemos el beneficio absoluto de los pacientes en los que se detecta recurrencia precoz comparado con los pacientes diagnosticados más tarde. De hecho, existe la posibilidad de que en pacientes de alto riesgo sea necesario un seguimiento aún más estrecho para detectar la recurrencia con un PSA < 0,5 ng/ml. Por otro lado, se asume que hay un perfil de buen pronóstico, sin embargo, nos disponemos de un estudio comparativo sobre cuál el riesgo o la proporción de pacientes que tienen con una recurrencia en este grupo del esquema ajustado al riesgo frente al actual. También es necesario un seguimiento más homogéneo, preferiblemente en el

contexto de un ensayo clínico prospectivo para conocer el beneficio oncológico real de una detección precoz de la recurrencia y el efecto de los diferentes tratamientos.



# CONCLUSIONES

---

## CONCLUSIONES

---

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación clínica, permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados.

- I. El Gleason alto de la pieza de prostatectomía radical, el PSA elevado al diagnóstico, un PSA a los 3 meses  $> 0,1$  ng/ml, la presencia de un margen positivo en la pieza quirúrgica y un estadio local pT3 mayor (afectación de vesículas seminales o extensión extracapsular), se asocian a un mayor riesgo de recurrencia bioquímica de manera independiente.
- II. Basándose en los factores de riesgo de recidiva descritos anteriormente, se han clasificados los pacientes en tres grupos de riesgo de recidiva (bajo-intermedio-alto) con diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recurrencia ( $\text{LogWorth} > 2$ ) y en la escala validada CAPRA-S ( $p < 0,0001$ ).
- III. Se ha elaborado un esquema de seguimiento ajustado al riesgo en cada uno de los grupos de riesgo identificados. Este esquema permite disminuir en un 40% las revisiones en el grupo de riesgo bajo, incrementar las revisiones en un 30% en el grupo de riesgo intermedio y en un 50% en el grupo de riesgo alto.
- IV. Este esquema de seguimiento, teóricamente incrementaría la detección precoz en los pacientes con mayor riesgo de recidiva los 5 primeros años, disminuyendo un 10,9% el número de visitas respecto al protocolo del HGUMG y aumentando un 6,9% el número de consultas de seguimiento en comparación con el esquema de la Asociación Europea de Urología.





# BIBLIOGRAFIA

---

## *BIBLIOGRAFIA*

---

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34.
2. Force U. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008;149(3):185.
3. Curry S, Krist A, Owens D. Annual Report to the Nation on the status of cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics: Correspondence. *Cancer* 2018;125(2):317–8.
4. Force U, Grossman D, Curry S, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2018;319(18):1901.
5. Cózar J, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *Bju Int* 2012;110(11b):E701–6.
6. Noone A, Cronin K, Altekruse S, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidebm Biomar* 2016;26(4):632–41.
7. Miller K, Nogueira L, Mariotto A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin* 2019;69(5):363–85.
8. Gann P. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urology* 2002;4 Suppl 5:S3–10.
9. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2011;30(2):143–8.
10. Stewart R, Lizama S, Peairs K, Sateia H, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 2017;44(1):47–56.
11. Tan D, Mok T, Rebbeck T. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol* 2016;34(1):91–101.
12. Lynch H, Kosoko-Lasaki O, Leslie S, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer: Screening in prostate cancer families. *Int J Cancer* 2016;138(11):2579–91.
13. Robinson D, Van Allen E, Wu Y, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28.
14. Pritchard C, Mateo J, Walsh M, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2016;375(5):443–53.
15. Karlsson R, Aly M, Clements M, et al. A Population-based Assessment of Germline HOXB13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk. *Eur Urol* 2014;65(1):169–76.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

16. Bancroft E, Page E, Castro E, et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol* 2014;66(3):489–99.
17. Chan C, Drury R, Franks L, Lee Y, Sternby N. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20(5):680–8.
18. Kazmi N, Haycock P, Tsilidis K, et al. Appraising causal relationships of dietary, nutritional and physical-activity exposures with overall and aggressive prostate cancer: two-sample Mendelian-randomization study based on 79148 prostate-cancer cases and 61106 controls. *Int J Epidemiol* 2019;
19. Preston M, Riis A, Ehrenstein V, et al. Metformin Use and Prostate Cancer Risk. *Eur Urol* 2014;66(6):1012–20.
20. Freedland S, Hamilton R, Banez L, Moreira D, Andriole G, Rittmaster R. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer P D* 2013;16(3):254–9.
21. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. *J Urology* 2015;193(1):80–6.
22. Kattan M, Hess K, Amin M, et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine: AJCC Criteria for Risk Models in Precision Medicine. *Ca Cancer J Clin* 2016;66(5):370–4.
23. O’Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol* 2017;18(7):849–51.
24. Kwast Th. Substaging Pathologically Organ Confined (pT2) Prostate Cancer: An Exercise in Futility? *Eur Urol* 2006;49(2):209–11.
25. Ettel M, Kong M, Lee P, Zhou M, Melamed J, Deng F. Modification of the pT2 substage classification in prostate adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2016;56:57–63.
26. Ball M, Partin A, Epstein J. Extent of Extraprostatic Extension Independently Influences Biochemical Recurrence-free Survival: Evidence for Further pT3 Subclassification. *Urology* 2015;85(1):161–4.
27. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *Jama* 1998;280(11):969.
28. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29.

29. Castro JM de, Velasco JC, Chamizo JA, Boville GA, Amo FH, Fernández CH. [Locally advanced prostate cancer. Definition, diagnosis and treatment.]. Arch Esp Urol 2018;71(2):231–8.
30. Mohler J, Antonarakis E, Armstrong A, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Ne 2019;17(5):479–505.
31. Gleason D, Mellinger G, Group T, et al. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. J Urology 1974;111(1):58–64.
32. Epstein J, Allsbrook W, Amin M, Egevad L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathology 2005;29(9):1228–42.
33. Epstein J, Zelefsky M, Sjoberg D, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol 2016;69(3):428–35.
34. Franks L. Latent carcinoma of the prostate. J Pathology Bacteriol 1954;68(2):603–16.
35. Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C. Pathologic and Clinical Findings to Predict Tumor Extent of Nonpalpable (Stage T1 c) Prostate Cancer. Jama 1994;271(5):368–74.
36. Wilt T, Vo T, Langsetmo L, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). Eur Urol 2020;
37. Tosoian J, Carter H, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. Nat Rev Urol 2016;13(4):205–15.
38. McNeal J, Villers A, Redwine E, Freiha F, Stamey T. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1990;66(6):1225–33.
39. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. Histopathology 2019;74(1).
40. Hayes J, Barry M. Screening for Prostate Cancer With the Prostate-Specific Antigen Test: A Review of Current Evidence. Jama 2014;311(11):1143–9.
41. Arlen P, Bianco F, Dahut W, et al. Prostate Specific Antigen Working Group Guidelines on Prostate Specific Antigen Doubling Time. J Urology 2008;179(6):2181–6.
42. Catalona W, Partin A, Slawin K, et al. Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease: A Prospective Multicenter Clinical Trial. Jama 1998;279(19):1542–7.
43. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. Eur Urol 2015;68(1):139–46.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

44. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Asses* 2015;19(87):1–192.
45. Wei J, Feng Z, Partin A, et al. Can Urinary PCA3 Supplement PSA in the Early Detection of Prostate Cancer? *J Clin Oncol* 2014;32(36):4066–72.
46. Neste L, Hendriks R, Dijkstra S, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker–Based Risk Score. *Eur Urol* 2016;70(5):740–8.
47. Tomlins S, Rhodes D, Perner S, et al. Recurrent Fusion of TMPRSS2 and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. *Science* 2005;310(5748):644–8.
48. Drost F, Osses D, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Db Syst Rev* 2019;4(4):CD012663.
49. Turkbey B, Rosenkrantz A, Haider M, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76(3):340–51.
50. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *The Journal of Urology* 2006;175(5).
51. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet* 2017;389(10071).
52. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology* 2018;20(Eur Radiol 23 2013):100–9.
53. Elkhoury FF, Felker ER, Kwan L, et al. Comparison of Targeted vs Systematic Prostate Biopsy in Men Who Are Biopsy Naïve. *JAMA Surgery* 2019;154(9).
54. Mehralivand S, Shih J, Rais-Bahrami S, et al. A Magnetic Resonance Imaging–Based Prediction Model for Prostate Biopsy Risk Stratification. *Jama Oncol* 2018;4(5):678.
55. Mottet N, Cornford P, Bergh RCN van den, et al. EAU Prostate Cancer Guidelines 2020 [Internet]. n.d. [cited 2020 May 13]; Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
56. Eyben Fe, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221–30.
57. Schiavina R, Bianchi L, Bianchi F, et al. Preoperative Staging With 11C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Canc* 2018;16(4):305-312.e1.

58. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68 Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(6):926–37.
59. Roach P, Francis R, Emmett L, et al. The Impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2017;59(1):82–8.
60. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *New Engl J Medicine* 2012;367(3):203–13.
61. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *New Engl J Medicine* 2011;364(18):1708–17.
62. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *New Engl J Medicine* 2017;377(2):132–42.
63. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama* 2009;302(11):1202–1209.
64. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *European Urology* 2020;
65. Bokhorst L, Valdagni R, Rannikko A, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol* 2016;70(6):954–60.
66. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;61:315–21.
67. Memmelaar J. Total Prostatovesiculectomy—retropubic Approach. *J Urology* 1949;62(3):340–8.
68. Campbell E. Total Prostatectomy with Preliminary Ligation of the Vascular Pedicles. *J Urology* 1959;81(3):464–7.
69. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057–66.
70. Ilic D, Evans S, Allan C, Jung J, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Db Syst Rev* 2017;9(9):CD009625.
71. Sigbjarnarson H, Benediktsdottir K, Olafsdottir E, Jonasson J. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: A population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):265–71.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

72. Barocas D, Eden C, Lam T, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Asses* 2012;16(41):1–313.
73. Mattei A, Fuechsel F, Dhar N, et al. The Template of the Primary Lymphatic Landing Sites of the Prostate Should Be Revisited: Results of a Multimodality Mapping Study. *Eur Urol* 2008;53(1):118–25.
74. Cimino S, Reale G, Castelli T, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol* 2017;51(5):345–50.
75. Nilsson S, Norlén B, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316–81.
76. Zelefsky M, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy A, Amols H. Long-Term Outcome of High Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urology* 2006;176(4):1415–9.
77. Cahlon O, Zelefsky M, Shippy A, et al. Ultra-High Dose (86.4 Gy) IMRT for Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* 2008;71(2):330–7.
78. Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: The combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* 2005;61(2):415–9.
79. Zelefsky M, Leibel S, Gaudin P, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* 1998;41(3):491–500.
80. D’Amico A, Chen M, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff P. Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer: A Randomized Trial. *Jama* [Internet] 2008;299(3):289–95. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1149299>
81. Fowler F, Barry M, Wasson J. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2258–65.
82. Baxter N, Tepper J, Durham S, Rothenberger D, Virnig B. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819–24.
83. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2006;5(1):9–13.
84. Pieters B, Back Dz, Koning C, Zwinderman A. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. *Radiother Oncol* 2009;93(2):168–73.



85. Hauswald H, Kamrava M, Fallon J, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* 2016;94(4):667–74.
86. MacLennan S, Williamson P, Bekema H, et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. *Bju Int* 2017;120(5B):E64–79.
87. Albisinni S, Mélot C, Aoun F, et al. Focal Treatment for Unilateral Prostate Cancer Using High-Intensity Focal Ultrasound: A Comprehensive Study of Pooled Data. *J Endourol* 2018;32(9):797–804.
88. Valerio M, Cerantola Y, Eggener S, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;71(1):17–34.
89. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *Jama* 1999;281(17):1591.
90. Freedland S, Humphreys E, Mangold L, et al. Risk of Prostate Cancer–Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Jama* 2005;294(4):433–9.
91. Stamey T, Kabalin J, Mcneal J, et al. Prostate Specific Antigen in the Diagnosis and Treatment of Adenocarcinoma of the Prostate. II. Radical Prostatectomy Treated Patients. *J Urology* 1989;141(5):1076–83.
92. Amling C, Bergstralh E, Blute M, Slezak J, Zincke H. Defining Prostate Specific Antigen Progression After Radical Prostatectomy: What Is The Most Appropriate Cut Point? *J Urology* 2001;165(4):1146–51.
93. Freedland S, Sutter M, Dorey F, Aronson W. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003;61(2):365–9.
94. Stephenson A, Kattan M, Eastham J, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol* 2006;24(24):3973–8.
95. Broeck TV den, Bergh RCN van den, Arfi N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2018;75(6):967–87.
96. Broeck TV den, Bergh RCN van den, Briers E, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *European Urology Focus* 2020;6(2):231–4.
97. Kaplan E, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53(282):457–81.
98. Kabe D. Stepwise Multivariate Linear Regression. *J Am Stat Assoc* 1963;58(303):770–3.

99. Biggs, D., Ville BD, Suen E. A method of choosing multiway partitions for classification and decision trees. *Journal of Applied Statistics* 1991;18(1):49–62.
100. Ture M, Tokatli F, Kurt I. Using Kaplan–Meier analysis together with decision tree methods (C&RT, CHAID, QUEST, C4.5 and ID3) in determining recurrence-free survival of breast cancer patients. *Expert Syst Appl* 2009;36(2):2017–26.
101. Cooperberg Mr, Pasta Dj, Elkin Ep, Et Al. The University Of California, San Francisco Cancer Of The Prostate Risk Assessment Score: A Straightforward And Reliable Preoperative Predictor Of Disease Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Urology* 2005;173(6):1938–42.
102. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score. *Cancer* 2011;117(22):5039–46.
103. Punnen S, Freedland SJ, Presti JC, et al. Multi-institutional Validation of the CAPRA-S Score to Predict Disease Recurrence and Mortality After Radical Prostatectomy. *European Urology* 2014;65(6).
104. Rivas JG, Cabañas J, Eguibar A, et al. Evolution of radical prostatectomy in the Autonomous Community of Madrid. *Arch Esp Urol* 2018;5(71):466–73.
105. Trinh Q-D, Sammon J, Sun M, et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol* 2011;61(4):679–85.
106. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive Surgical Margin and Perioperative Complication Rates of Primary Surgical Treatments for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy. *European Urology* 2012;62(1).
107. Pierro GBD, Baumeister P, Stucki P, Beatrice J, Danuser H, Mattei A. A Prospective Trial Comparing Consecutive Series of Open Retropubic and Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy in a Centre with a Limited Caseload. *Eur Urol* 2011;59(1):1–6.
108. Ryu J, Kwon T, Kyung YS, et al. Retropubic Versus Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy for Prostate Cancer: A Comparative Study of Postoperative Complications. *Korean J Urology* 2013;54(11):756.
109. Touijer K, Eastham JA, Secin FP, et al. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urology* 2008;179(5):1811–7; discussion 1817.
110. Kordan Y, Barocas DA, Altamar HO, et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Bju Int* 2010;106(7):1036–40.
111. Froehner M, Novotny V, Koch R, Leike S, Twelker L, Wirth MP. Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int* 2013;90(3):312–5.

112. Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution: PROSPECTIVE COMPARISON OF RRP and VIP. *Bju Int* 2003;92(3):205–10.
113. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic Versus Open Radical Prostatectomy: A Comparative Study at a Single Institution. *J Urology* 2003;169(5):1689–93.
114. Rocco B, Matei D-V, Melegari S, et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *Bju Int* 2009;104(7):991–5.
115. Pierorazio PM, Mullins JK, Eifler JB, et al. Contemporaneous comparison of open vs minimally-invasive radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Open vs minimally-invasive radical prostatectomy. *Bju Int* 2013;112(6):751–7.
116. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301–8.
117. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9809):2104–11.
118. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *Jama* 2017;317(24):2532–42.
119. Reichard CA, Hoffman KE, Tang C, et al. Radical prostatectomy or radiotherapy for high- and very high-risk prostate cancer: a multidisciplinary prostate cancer clinic experience of patients eligible for either treatment. *Bju Int* 2019;124(5):811–9.
120. Koskas Y, Lannes F, Branger N, et al. Extent of positive surgical margins following radical prostatectomy: impact on biochemical recurrence with long-term follow-up. *Bmc Urol* 2019;19(1):37.
121. Lee S, Kim KB, Jo JK, et al. Prognostic Value of Focal Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Canc* 2016;14(4):e313–9.
122. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol* 2014;65(2):303–13.
123. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2016;375(15):1425–37.
124. Tal R, Alphas HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Medicine* 2009;6(9):2538–46.
125. Mulhall JP. Defining and reporting erectile function outcomes after radical prostatectomy: challenges and misconceptions. *J Urology* 2008;181(2):462–71.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

126. Novara G, Ficarra V, D'elia C, et al. Evaluating Urinary Continence and Preoperative Predictors of Urinary Continence After Robot Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J Urology* 2010;184(3):1028–33.
127. Ahlering TE, Eichel L, Edwards R, Skarecky DW. Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. *Urology* 2005;65(4):740–4.
128. Boorjian SA, Crispen PL, Carlson RE, et al. Impact of Obesity on Clinicopathologic Outcomes after Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy. *J Endourology Endourological Soc* 2008;22(7):1471–6.
129. Xu T, Wang X, Xia L, et al. Robot-Assisted Prostatectomy in Obese Patients: How Influential Is Obesity on Operative Outcomes? *J Endourol* 2015;29(2):198–208.
130. Capogrosso P, Sanchez-Salas R, Salonia A, et al. Recovery of urinary continence after radical prostatectomy. *Expert Rev Anticanc* 2016;16(10):1039–52.
131. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):405–17.
132. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urology* 2011;185(3):869–75.
133. Mahal BA, Berman RA, Taplin M-E, Huang FW. Prostate Cancer-Specific Mortality Across Gleason Scores in Black vs Nonblack Men. *Jama* 2018;320(23):2479–81.
134. D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying Men Diagnosed With Clinically Localized Prostate Cancer Who are at High Risk for Death From Prostate Cancer. *J Urology* 2006;176(6S):S11–5.
135. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Barrows G, Fine J. 13-Year Outcomes Following Treatment for Clinically Localized Prostate Cancer in a Population Based Cohort. *J Urology* 2007;177(3):932–6.
136. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117(13):2883–91.
137. Hoffman RM, Penson DF, Zietman AL, Barry MJ. Comparative effectiveness research in localized prostate cancer treatment. *J Comp Effect Res* 2013;2(6):583–93.
138. Merino T, Francisco IFS, Rojas PA, Bettoli P, Zúñiga Á, Besa P. Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. *Bmc Cancer* 2013;13(1):530.

139. Sukumar S, Rogers CG, Trinh QD, et al. Oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: long-term follow-up in 4803 patients: Long-term oncological outcomes after RARP. *Bju Int* 2014;114(6):824–31.
140. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2020;
141. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Poppel HV, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol* 2017;74(1):17–23.
142. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76(6):719–28.
143. Matsubara N, Chi KN, Özgüroğlu M, et al. Correlation of Prostate-specific Antigen Kinetics with Overall Survival and Radiological Progression-free Survival in Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate plus Prednisone or Placebos Added to Androgen Deprivation Therapy: Post Hoc Analysis of Phase 3 LATITUDE Study. *Eur Urol* 2019;77(4):494–500.
144. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;
145. Chang SS, Heston WDW. The clinical role of prostate-specific membrane antigen (PSMA). *Urologic Oncol Seminars Orig Investigations* 2002;7(1):7–12.
146. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48(2):249–60.
147. Hull Gw, Rabbani F, Abbas F, Wheeler Tm, Kattan Mw, Scardino Pt. Cancer Control With Radical Prostatectomy Alone In 1,000 Consecutive Patients. *J Urology* 2002;167(2):528–34.
148. Negishi T, Kuroiwa K, Hori Y, et al. Predictive factors of late biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2016;47(3):233–8.
149. Han M, Partin Aw, Pound Cr, Epstein Ji, Walsh Pc. Long-Term Biochemical Disease-Free And Cancer-Specific Survival Following Anatomic Radical Retropubic Prostatectomy. *Urol Clin N Am* 2001;28(3):555–65.
150. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Jnci J National Cancer Inst* 1998;90(10):766–71.
151. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urology* 2015;195(6):1754–9.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

152. Iselin Ce, Robertson Je, Paulson Df. Radical Perineal Prostatectomy: Oncological Outcome During A 20-Year Period. *J Urology* 1999;161(1):163–8.
153. Roehl Ka, Han M, Ramos Cg, Antenor Jav, Catalona Wj. Cancer Progression And Survival Rates Following Anatomical Radical Retropubic Prostatectomy In 3,478 Consecutive Patients: Long-Term Results. *J Urology* 2004;172(3):910–4.
154. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology* 1999;54(5):884–90.
155. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA Doubling Time as a Predictor of Clinical Progression After Biochemical Failure Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Mayo Clin Proc* 2001;76(6):576–81.
156. Ward Jf, Blute MI, Slezak J, Bergstralh Ej, Zincke H. The Long-Term Clinical Impact of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer 5 or More Years After Radical Prostatectomy. *J Urology* 2003;170(5):1872–6.
157. Bianco FJ, Wood DP, Cher ML, Powell IJ, Souza JW, Pontes JE. Ten-Year Survival After Radical Prostatectomy: Specimen Gleason Score Is the Predictor in Organ-Confined Prostate Cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;1(4):242–7.
158. May M, Knoll N, Siegsmund M, et al. Validity of the CAPRA Score to Predict Biochemical Recurrence-Free Survival After Radical Prostatectomy. Results From a European Multicenter Survey of 1,296 Patients. *J Urology* 2007;178(5):1957–62.
159. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative Nomogram Predicting the 10-Year Probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *Jnci J National Cancer Inst* 2006;98(10):715–7.
160. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative Nomogram Predicting the 10-Year Probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7005–12.
161. Hernández CH, Lee DK, Pérez MS, Escobar SH. Accuracy of CAPRA-S Score for Predicting Long-Term Biochemical Progression After Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Canc* 2019;17(3):e645–9.
162. Inagaki T, Kohjimoto Y, Nishizawa S, et al. PSA at postoperative three months can predict biochemical recurrence in patients with pathological T3 prostate cancer following radical prostatectomy. *Int J Urology Official J Jpn Urological Assoc* 2009;16(12):941–6.
163. Shen S, Lepor H, Yaffee R, Taneja Ss. Ultrasensitive Serum Prostate Specific Antigen Nadir Accurately Predicts The Risk Of Early Relapse After Radical Prostatectomy. *J Urology* 2005;173(3):777–80.

164. Grivas N, Bruin D de, Barwari K, et al. Ultrasensitive prostate-specific antigen level as a predictor of biochemical progression after robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. *J Clin Lab Anal* 2018;33(2):e22693.
165. Tilki D, Mandel P, Schlomm T, et al. External validation of the CAPRA-S score to predict biochemical recurrence, metastasis and mortality after radical prostatectomy in a European cohort. *J Urology* 2014;193(6):1970–5.
166. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *J Urology* 2009;181(3):956–62.
167. Bolla M, Poppel H van, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380(9858):2018–27.
168. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96–02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol* 2014;66(2):243–50.
169. Hackman G, Taari K, Tammela TL, et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol* 2019;76(5):586–95.
170. Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol* 2017;71(6):886–93.
171. Pearse M, Fraser-Browne C, Davis ID, et al. A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy -- Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *Bju Int* 2014;113 Suppl 2(S2):7–12.
172. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative Nomogram for Disease Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1499–1499.
173. Amling CI, Blute MI, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-Term Hazard Of Progression After Radical Prostatectomy For Clinically Localized Prostate Cancer: Continued Risk Of Biochemical Failure After 5 Years. *J Urology* 2000;164(1):101–5.
174. García-Barreras S, Sanchez-Salas R, Mejia-Monasterio C, et al. Biochemical recurrence-free conditional probability after radical prostatectomy: A dynamic prognosis. *Int J Urology Official J Jpn Urological Assoc* 2019;26(7):725–30.
175. Choueiri TK, Chen M-H, D'Amico AV, et al. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. *Cancer* 2010;116(8):1887–92.



176. Tilki D, Preisser F, Graefen M, Huland H, Pompe RS. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol* 2019;75(6):896–900.
177. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-Term Risk of Clinical Progression After Biochemical Recurrence Following Radical Prostatectomy: The Impact of Time from Surgery to Recurrence. *Eur Urol* 2011;59(6):893–9.
178. Venclovas Z, Jievaltas M, Milonas D. Significance of Time Until PSA Recurrence After Radical Prostatectomy Without Neo- or Adjuvant Treatment to Clinical Progression and Cancer-Related Death in High-Risk Prostate Cancer Patients. *Frontiers Oncol* 2019;9:1286.
179. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The Utility of Follow-up Testing After Curative Cancer Therapy A Critical Review and Economic Analysis. *J Gen Intern Med* 1997;12(5):318–31.
180. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31(7):961–5.
181. Kassouf W, Siemens R, Morash C, et al. Follow-up guidelines after radical or partial nephrectomy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urological Assoc J* 2013;3(1):73–6.
182. Botrel TEA, Clark O, Bretas FFH, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2020;38(6\_suppl):366–366.
183. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol I* 2012;39(6):936–43.
184. Calais J, Czernin J, Cao M, et al. 68 Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med* 2017;59(2):230–7.
185. Meissner VH, Herkommer K, Marten-Mittag B, Gschwend JE, Dinkel A. Prostate cancer-related anxiety in long-term survivors after radical prostatectomy. *J Cancer Surviv Res Pract* 2017;11(6):800–7.
186. Lane A, Metcalfe C, Young GJ, et al. Patient-reported outcomes in the ProtecT randomized trial of clinically localized prostate cancer treatments: study design, and baseline urinary, bowel and sexual function and quality of life. *Bju Int* 2016;118(6):869–79.
187. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;34(30):3648–54.
188. Poppel HV, Meerleer GD, Joniau S. Oligometastatic prostate cancer: Metastases-directed therapy? *Arab J Urology* 2016;14(3):179–82.



189. Molinier L, Castelli C, Bauvin E, et al. Cost study of the clinical management of prostate cancer in France: results on the basis of population-based data. *European J Heal Econ* 2010;12(4):363–71.
190. Pearce AM, Ryan F, Drummond FJ, Thomas AA, Timmons A, Sharp L. Comparing the costs of three prostate cancer follow-up strategies: a cost minimisation analysis. *Support Care Cancer* 2015;24(2):879–86.
191. Howell D, Hack TF, Oliver TK, et al. Models of care for post-treatment follow-up of adult cancer survivors: a systematic review and quality appraisal of the evidence. *J Cancer Surviv Res Pract* 2012;6(4):359–71.